



**Joana Lia Cardoso de  
Sousa**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DE  
OXIGÉNIO FUNCIONALIZADOS. AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS  
3-HIDROXILADOS**





**Joana Lia Cardoso de  
Sousa**

## **SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DE OXIGÉNIO FUNCIONALIZADOS. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS 3-HIDROXILADOS**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do POPH – QREN e  
POCH.



Apoio financeiro da FCT e do FSE no  
âmbito do III Quadro Comunitário de  
Apoio.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
E CIÊNCIA



## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor Rui Luís Andrade Aguiar**  
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso**  
Professor Catedrático, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva (Orientador)**  
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

**Doutora Alice Maria Esteves Dias**  
Professora Auxiliar, Escola de Ciências, Universidade do Minho

**Doutora Clementina Maria Moreira dos Santos**  
Professora Adjunta, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança

**Doutora Vera Lúcia Marques da Silva**  
Investigadora de Pós-Doutoramento, Universidade de Aveiro



## agradecimentos

Este trabalho só foi possível devido à contribuição de várias pessoas e gostaria de lhes agradecer por tudo o que fizeram tanto a nível profissional como pessoal.

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento ao Prof. Doutor Artur Silva pela sua orientação e por todo o apoio prestado ao longo desde Doutoramento. Agradeço-lhe os sábios ensinamentos que me permitiram crescer enquanto Química Orgânica, mas também como pessoa.

Ao Doutor Oualid Talhi, meu colega de laboratório e amigo, agradeço por toda a ajuda prestada no laboratório e na escrita dos artigos, e também pelo impulso que deu a este trabalho com a sua preciosa colaboração.

Às Doutoras Diana Pinto e Djenisa Rocha, agradeço por me terem disponibilizado algumas das dicetonas necessárias para a síntese dos compostos furânicos.

Ao Doutor Filipe Paz, agradeço a colaboração nos estudos de DRX de cristal único que engrandeceram o trabalho.

Ao Dr. Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção dos espectros de RMN.

À Dra. Cristina Barros, agradeço o contributo prestado na obtenção de espectros de massa.

À Doutora Mónica Válega, agradeço a preciosa ajuda na obtenção dos cromatogramas de HPLC quiral.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia, agradeço a bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/76407/2011) que permitiu a realização deste trabalho.

Aos poucos, mas bons amigos que fiz na Orgânica, Djeny, Hélio e Oualid, agradeço as gargalhadas que demos juntos e que animaram muitas vezes o ambiente do laboratório.

Às amigas de sempre, Carminha, Paulinha e Leninha, agradeço terem ouvido os meus desabafos na Licenciatura, no Mestrado e agora no Doutoramento. Já lá vão uns valentes anos e continuam sempre pacientes.

À minha família, agradeço o apoio constante, principalmente nas alturas em que tudo parece correr mal, por acreditarem em mim, naquilo que sou e por confiarem e respeitarem as escolhas (acertadas ou não) que tenho feito ao longo da vida.

Last but not least, agradeço ao Hélio por me ter acompanhado mais de perto neste último ano, por ter “aturado” todas as minhas conversas repetitivas sobre tese e bolsas, bolsas e tese, por acreditar naquilo que sou capaz e me encorajar a seguir em frente.

O meu muito obrigada a todos...





## palavras-chave

heterociclos oxigenados, atividade antioxidante, reação de Algar-Flynn-Oyamada, adições conjugadas 1,4 e 1,6, espectroscopia de ressonância magnética nuclear, difração de raios-X de cristal único, HPLC quiral

## resumo

Este trabalho teve como principais objetivos a síntese de compostos heterocíclicos de oxigênio polifuncionalizados e a avaliação da atividade antioxidante de derivados 3-hidroxilados.

Na parte A desta dissertação descreve-se a síntese de derivados polihidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas, os quais foram estudados como captadores de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de azoto (ERA). A estratégia de síntese envolveu a preparação de 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas) através da condensação aldólica catalisada por bases de 2'-hidroxiacetofenonas com benzaldeídos/cinamaldeídos, ambos adequadamente substituídos. Em seguida, a ciclização oxidativa destes intermediários através de uma reação de Algar-Flynn-Oyamada produziu polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas). O último passo desta rota sintética consistiu na clivagem dos grupos protetores, originando os derivados polihidroxilados desejados. Estudaram-se os compostos sintetizados pelas suas atividades de captação *in vitro* das mais relevantes ERO e ERA do ponto de vista fisiológico. Em geral, todos os compostos testados exibiram efeitos de captação dependentes da concentração, apresentando valores de IC<sub>50</sub> dentro da gama micromolar. Este trabalho permitiu o estabelecimento de novas relações estrutura-atividade antioxidante e trouxe conhecimento acerca da escolha seletiva de uma estrutura dependendo das espécies reativas alvo.

Na parte B desta dissertação apresenta-se a síntese de ciclopropa[b]cromanonas, compostos furânicos polissubstituídos e ciclohepta[b]cromeno-9,11-dionas através de reações tandem iniciadas por adições conjugadas 1,4 ou 1,6 de metilcetonas/compostos 1,3-dicarbonilo/enaminas derivadas de acetona a 3-bromo(cromonas ou 2-estirilcromonas).

Sintetizaram-se num só passo ciclopropa[b]cromanonas através de reações de fecho de anel iniciado por adição de Michael (MIRC, do inglês Michael-initiated ring-closure) diastereosseletivas de metilcetonas ativadas com 3-bromocromonas, catalisadas por bases. A configuração *trans* do anel de ciclopropano foi revelada através de análises de difração de raios-X de cristal único, mostrando a formação de um único par de enantiômeros (1R,1aS,7aR)/(1S,1aR,7aS), o que foi posteriormente confirmado através de HPLC quiral. O uso de acetona nestas reações produziu 1-acetilciclopropa[b]cromanonas capazes de sofrer uma reação

MIRC consecutiva com 3-bromocromonas para originar dímeros do tipo 1,1'-carbonilbis(ciclopropa[b]cromanona), os quais podem adotar uma forma meso.

Prepararam-se ainda compostos furânicos polissubstituídos altamente funcionalizados. A metodologia utilizada para a síntese destes compostos envolveu a adição de Michael de compostos 1,3-dicarbonilo a 3-bromocromonas catalisada por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, seguida de heterociclicização e abertura do anel de cromanona num só passo.

Por fim, sintetizaram-se ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-dionas. O passo chave da metodologia desenvolvida envolveu a reação entre (E)-3-bromo-2-estirilcromonas e 1-(prop-1-en-2-il)pirrolidina sob radiação micro-ondas para produzir os compostos policíclicos benzo[1,3]ciclopropa[1,2-b]cromeno-4,5-dionas. Propõe-se uma sequência tandem adição conjugada 1,6/MIRC/hidrólise de imina para a formação destes intermediários, seguida de reações de expansão do anel de ciclopropano catalisadas por ácidos para a formação das ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-dionas desejadas. Adicionalmente, a reação de fotodimerização da (E)-3-bromo-2-estirilcromona sob irradiação em solução resultou na formação de duas estruturas diméricas diferentes. Todos os compostos sintetizados, intermediários e produtos finais, foram caracterizados por diversas técnicas analíticas, sobretudo por estudos espectroscópicos de ressonância magnética nuclear, incluindo espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser.

## keywords

oxygen heterocycles, antioxidant activity, Algar-Flynn-Oyamada reaction, 1,4- and 1,6-conjugate additions, nuclear magnetic resonance spectroscopy, single crystal X-ray diffraction, chiral HPLC

## abstract

The main goals of this work were the synthesis of polyfunctionalized oxygen heterocyclic compounds and the evaluation of the antioxidant activity of 3-hydroxylated derivatives.

In the part A of this thesis, the synthesis of polyhydroxylated flavonols and 3-hydroxy-2-styrylchromones is described, which were assessed as reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) scavengers. The synthetic strategy involved the preparation of 2'-hydroxy(chalcones and cinnamylideneacetophenones) from base-catalysed aldol reaction of appropriate 2'-hydroxyacetophenones and benzaldehydes/cinnamaldehydes, followed by an Algar-Flynn-Oyamada reaction to give the polyalkoxy(flavonols and 3-hydroxy-2-styrylchromones). The last step of this synthetic route consisted in the cleavage of the protecting groups affording the expected polyhydroxylated derivatives. The synthesized compounds were studied for the in vitro scavenging activities against the most physiologically relevant ROS and RNS. Generally, all the tested compounds exhibited concentration dependent scavenging effects, with IC<sub>50</sub> values within the micromolar range. This work allowed the establishment of new structure-activity relationships and brought the knowledge about the selective choice of a structure depending on the targeted reactive species.

In the part B of this thesis, the syntheses of cyclopropa[b]chromanones, polysubstituted furanic compounds and cyclohepta[b]chromene-9,11-diones are presented. The developed methodologies involved 1,4- or 1,6-conjugate additions-initiated tandem reactions of methylketones/1,3-dicarbonyl compounds/enamines derived from acetone to 3-bromo(chromones or 2-styrylchromones).

Cyclopropa[b]chromanones were synthesized through a one-pot diastereoselective base-catalysed Michael-initiated ring-closure (MIRC) of activated methyl ketones on 3-bromochromones. Stereochemistry studies based on single-crystal X-ray diffraction analyses unveiled the trans-configuration of the cyclopropane ring, showing the formation of a unique (1R,1aS,7aR)/(1S,1aR,7aS) pair of enantiomers, as further confirmed by chiral HPLC. The use of acetone in these reactions has produced 1-acetyl-substituted cyclopropa[b]chromanones able to undergo a consecutive MIRC reaction with 3-bromochromones to afford the 1,1'-carbonylbis(cyclopropa[b]chromanone) dimers, which can adopt a meso-form.

Highly functionalized polysubstituted furanic compounds were also prepared. The employed methodology involved a one-pot 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene-catalysed 1,4-conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds on 3-bromochromones, heterocyclization and chromanone ring opening.

Finally, the synthesis of cyclohepta[b]chromene-9,11-diones is described. The key step of the developed methodology involved the reaction between (E)-3-bromo-2-styrylchromones and 1-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidine under microwave irradiation to give polycyclic benzo[1,3]cyclopropa[1,2-b]chromene-4,5-diones. A tandem 1,6-conjugate addition/MIRC/imine hydrolysis sequence for the formation of these intermediates, followed by acid-catalysed cyclopropane ring-expansion reactions is proposed. Additionally, the photodimerization reaction of the (E)-3-bromo-2-styrylchromone upon irradiation in solution resulted in the formation of two different dimeric structures.

All the synthesized compounds, intermediates and final products, were characterized by several analytical techniques, especially by nuclear magnetic resonance spectroscopy studies, including  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , two dimensional homo and heteronuclear correlated spectroscopy and nuclear Overhauser effect experiments.

## Índice geral

---

Símbolos e Abreviaturas	xvii
Preâmbulo	xxi
 <b>Parte A – Síntese e atividade antioxidante de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas .....</b>	 1
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b>	3
1.1. FLAVONÓIS	7
1.1.1. Ocorrência natural de flavonóis	7
1.1.2. Métodos de síntese de flavonóis	9
1.1.2.1. Reação de Algar-Flynn-Oyamada	10
1.1.2.2. Outros métodos de síntese de flavonóis	11
1.1.3. Propriedades biológicas de flavonóis	13
1.1.3.1. Atividade antioxidante	13
1.1.3.2. Flavonoides como antioxidantes naturais	15
1.2. 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS	17
1.2.1. 2-Estirilcromonas	17
1.2.2. Métodos de síntese de 3-hidroxi-2-estirilcromonas	18
1.2.3. Propriedades biológicas de 3-hidroxi-2-estirilcromonas	20
1.3. OBJETIVOS DO TRABALHO – ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	20
<b>2. SÍNTESE DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS</b>	23
2.1. SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA	25
2.1.1. Proteção de grupos hidroxilo nos reagentes de partida	25
2.1.2. Síntese de cinamaldeídos	26
2.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE 2'-HIDROXI(CALCONAS E CINAMILIDENOACETOFENONAS)	27
2.2.1. Síntese de 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas)	28
2.2.2. Caracterização estrutural de 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas)	30
2.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS	31
2.3.1. Síntese de polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas)	31
2.3.2. Caracterização estrutural de polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas)	33
2.3.3. Clivagem dos grupos protetores: síntese de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas	40
2.3.4. Caracterização estrutural de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas	41
<b>3. AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS</b>	45
3.1. ATIVIDADE CAPTADORA DO RADICAL ANIÃO SUPERÓXIDO	47
3.2. ATIVIDADE CAPTADORA DE PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO	48

3.3. ATIVIDADE CAPTADORA DE ÁCIDO HIPOCLOROSO	48
3.4. ATIVIDADE CAPTADORA DE OXIGÉNIO SINGULETO	49
3.5. ATIVIDADE CAPTADORA DO RADICAL PEROXILO	50
3.6. ATIVIDADE CAPTADORA DE ÓXIDO NÍTRICO	51
3.7. ATIVIDADE CAPTADORA DO ANIÃO PEROXINITRITO	52
<b>4. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS</b>	<b>55</b>
4.1. CONCLUSÕES	57
4.2. PERSPETIVAS FUTURAS	57
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>59</b>
5.1. REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	61
5.2. SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA	62
5.2.1. Proteção de grupos hidroxilo de 2'-hidroxiacetofenonas, benzaldeídos e benzenos	62
5.2.2. Síntese de cinamaldeídos	63
5.3. SÍNTESE DE 2'-HIDROXICALCONAS	65
5.4. SÍNTESE DE POLIALCOXIFLAVONÓIS	67
5.5. SÍNTESE DE FLAVONÓIS POLI-HIDROXILADOS	69
5.5.1. Síntese dos derivados o-di-hidroxilados de flavonóis <b>54Aa,b</b>	69
5.5.2. Síntese do 7,8,3',4'-tetra-hidroxi-flavonol ( <b>54Ac</b> )	70
5.6. SÍNTESE DE 2'-HIDROXICINAMILIDENOACETOFENONAS	71
5.7. SÍNTESE DE POLIALCOXI-3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS	72
5.8. SÍNTESE DE 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS	74
5.8.1. Síntese dos derivados o-di-hidroxilados de 3-hidroxi-2-estirilcromonas <b>60Aa,b</b>	74
5.8.2. Síntese da ( <i>E</i> )-3,7,8,3',4'-penta-hidroxi-2-estirilcromona ( <b>60Ac</b> )	75
5.9. TESTES DE CAPTAÇÃO DE ERO E ERA	76
5.9.1. Teste de captação do radical anião superóxido	76
5.9.2. Teste de captação de peróxido de hidrogénio	76
5.9.3. Teste de captação de ácido hipocloroso	76
5.9.4. Teste de captação de oxigénio singuleto	77
5.9.5. Teste de captação do radical peroxilo	77
5.9.6. Teste de captação de óxido nítrico	77
5.9.7. Teste de captação do anião peroxinitrito	77
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>79</b>

**Parte B – Estudos de reatividade de 3-bromo(cromonas e 2-estirilcromonas) em reações de adição conjugada ..... 85**

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b>	<b>87</b>
1.1. MÉTODOS DE BROMAÇÃO: SÍNTESE DE 3-BROMO(CROMONAS E 2-ESTIRILCROMONAS)	89
1.2. REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA	91
1.2.1. Adição de Michael	91
1.2.2. Adição conjugada 1,6	92
1.2.3. Derivados de cromonas em reações de adição conjugada	93
1.3. OBJETIVOS DO TRABALHO – ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	96

<b>2. SÍNTESE DE CICLOPROPA[<i>b</i>]CROMANONAS</b>	99
2.1. CICLOPROPANOS	101
2.1.1. Ocorrência natural e propriedades biológicas de ciclopropanos	101
2.1.2. Métodos de síntese de ciclopropanos	103
2.1.3. Aplicações de ciclopropanos em síntese orgânica	104
2.2. SÍNTESE DE CICLOPROPA[ <i>b</i> ]CROMANONAS	106
2.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE CICLOPROPA[ <i>b</i> ]CROMANONAS	111
2.3.1. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados por ressonância magnética nuclear	111
2.3.2. Estudos de estereoquímica por difração de raios-X de cristal único e HPLC quiral	117
2.3.2.1. Difração de raios-X de cristal único	117
2.3.2.2. HPLC quiral	118
<b>3. SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS</b>	121
3.1. FURANOS	123
3.1.1. Propriedades biológicas de compostos furânicos	123
3.1.2. Aplicações de compostos furânicos na indústria química	124
3.1.3. Métodos de síntese de furanos	124
3.2. SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS	126
3.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS	130
3.3.1. Caracterização estrutural por ressonância magnética nuclear	130
3.3.2. Caracterização estrutural por difração de raios-X de cristal único	133
<b>4. SÍNTESE DE CICLO-HEPTA[<i>b</i>]CROMENO-9,11-DIONAS</b>	139
4.1. COMPOSTOS CONTENDO ANÉIS DE SETE MEMBROS	141
4.1.1. Ocorrência natural de compostos contendo anéis de ciclo-heptanona	141
4.1.2. Métodos de síntese de compostos contendo anéis de ciclo-heptanona	142
4.2. SÍNTESE DE CICLO-HEPTA[ <i>b</i> ]CROMENO-9,11-DIONAS	144
4.2.1. Reação de fotodimerização da ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromona	151
4.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	152
4.3.1. Caracterização estrutural de benzo[1,3]ciclopropa[1,2- <i>b</i> ]cromeno-4,5-dionas	152
4.3.2. Caracterização estrutural de ciclo-hepta[ <i>b</i> ]cromeno-9,11-dionas e benzofuran-4(5 <i>H</i> )-onas	158
4.3.3. Caracterização estrutural dos dímeros <b>89B</b> e <b>90B</b>	163
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS</b>	167
5.1. CONCLUSÕES	169
5.2. PERSPETIVAS FUTURAS	170
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	171
6.1. REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	173
6.2. SÍNTESE DE 3-BROMO(CROMONAS E 2-ESTIRILCROMONAS)	173
6.2.1. Síntese de 3-bromocromonas	173
6.2.2. Síntese de ( <i>E</i> )-3-bromo-2-estirilcromonas	174
6.3. SÍNTESE DE CICLOPROPA[ <i>b</i> ]CROMANONAS	175

6.3.1. Síntese de 1-acetil-1a,7a-di-hidrociclopropa[ <i>b</i> ]cromen-7(1 <i>H</i> )-onas <b>22Ba,b</b>	175
6.3.2. Síntese de 1-benzoil- e 1-cinamoil-1a,7a-di-hidrociclopropa[ <i>b</i> ]cromen-7(1 <i>H</i> )-onas <b>22Bc-l</b>	176
6.4. SÍNTESE DE BIS(CICLOPROPA[ <i>b</i> ]CROMANONAS)	180
6.4.1. Síntese dos dímeros simétricos <b>51Ba,b</b>	180
6.4.2. Procedimento geral para a síntese do dímero assimétrico <b>51Bc</b>	182
6.5. SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS	183
6.6. SÍNTESE DE BENZO[1,3]CICLOPROPA[1,2- <i>b</i> ]CROMENO-4,5-DIONAS	188
6.7. SÍNTESE DE CICLO-HEPTA[ <i>b</i> ]CROMENO-9,11-DIONAS E BENZOFURAN-4(5 <i>H</i> )-ONAS	190
6.8. SÍNTESE DOS DÍMEROS <b>89B</b> E <b>90B</b>	193
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	195



## Símbolos e Abreviaturas

---

$\lambda$	Comprimento de onda (em nm)
$\delta$	Desvio químico (em ppm)
$\eta$	Rendimento (em %)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
2-EC	2-Estirilcromona
4-PPy	4-Pirrolidinopiridina
ABq	Quarteto de sistema AB
ABTS	2,2'-Azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) [Ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)]
Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
AFO	Algar-Flynn-Oyamada
Ar	Arilo
BHA	2(3)- <i>tert</i> -Butil-4-hidroxianisol
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol
Bn	Benzilo
Box	Bis(oxazolina)
Bu	Butilo
cat.	Catalítico
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i> (Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN)
d	Duplete
DA	Diels-Alder
DAF-2	4,5-Diaminofluoresceína
DAF-2T	Triazolofluoresceína
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplete de dupletos
DDQ	2,3-Diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DHR	Di-hidrorrodamina 123
DMDO	Dimetildioxirano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-Difenil-1-picril-hidrazilo
DRX	Difração de raios-X
dt	Duplo tripleto
<i>e.g.</i>	<i>Exempli gratia</i> (por exemplo)
EI	<i>Electron impact</i> (Impacto eletrónico)
EM	Espectrometria de massa

EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
equiv	Equivalente molar
ERA	Espécies reativas de azoto
ERO	Espécies reativas de oxigénio
ESI	<i>Electrospray ionization</i> (Ionização por <i>electrospray</i> )
Et	Etilo
EWG	<i>Electron withdrawing group</i> (Grupo sacador de eletrões)
Fur	Furfural
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond coherence</i> (Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN)
HMF	5-(Hidroximetil)furfural
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i> (Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN)
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória de 50% de atividade
IPA	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
LA	<i>Lewis acid</i> (Ácido de Lewis)
LDA	Di-isopropilamida de lítio
LG	<i>Leaving group</i> (Grupo de saída)
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de lítio
Lit.	Literatura
m	Múltiplo
<i>m/z</i>	Razão massa/carga (espectrometria de massa)
Me	Metilo
MIRC	<i>Michael-initiated ring-closure</i> (Fecho de anel iniciado por adição de Michael)
MOM	Metoximetilo
MW	Micro-ondas
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma reduzida)
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
NBT	Azul de nitrotetrazólio
NDPO <sub>2</sub>	3,3'-(1,4-Naftaleno)bispropionato de sódio
NIS	<i>N</i> -Iodossuccinimida
NOC-5	3-(Aminopropil)-1-hidroxi-3-isopropil-2-oxo-1-triazeno
NOE	<i>Nuclear Overhauser effect</i> (Efeito nuclear de <i>Overhauser</i> )
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> (Espectroscopia de efeito nuclear de <i>Overhauser</i> )
Nu	Nucleófilo
<i>o</i> -	<i>orto</i> -
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i> (Capacidade de Absorção de Radicais de Oxigénio)
<i>p</i> -	<i>para</i> -
p.f.	Ponto de fusão
PG	Galato de propilo
Ph	Fenilo

PMS	Metossulfato de fenazina
PTB	Tribrometo de piridínio
PTT	Tribrometo de feniltrimetilamônio
RCM	<i>Ring-closing metathesis</i> (Metátese de fecho de anel)
$R_f$	Fator de retenção
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN de $^1\text{H}$	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
RMN de $^{13}\text{C}$	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
s	Singuleto
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição nucleofílica bimolecular
TBARS	<i>Thiobarbituric acid reactive species</i> (Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)
TBCO	2,4,4,6-Tetrabromociclo-hexa-2,5-dienona
TBHQ	<i>tert</i> -Butil-hidroquinona
TEAC	<i>Trolox-equivalent antioxidant capacity</i> (Capacidade antioxidante equivalente ao trolox)
Temp.	Temperatura
Temp. amb.	Temperatura ambiente
<i>tert</i> -, <i>t</i> -	Terciário
TFA	<i>Trifluoroacetic acid</i> (Ácido trifluoroacético)
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	<i>Thin layer chromatography</i> (Cromatografia de camada fina)
TM	<i>Transition metal</i> (Metal de transição)
TMS	Tetrametilsilano
Ts	<i>p</i> -Toluenossulfonilo
tt	Triplo tripleto
UV	Ultravioleta
Vest.	Vestígios
VIH	Vírus da imunodeficiência humana



## Preâmbulo

---

Esta dissertação está organizada em duas partes A e B.

Na **parte A** abordam-se a síntese e a avaliação *in vitro* da atividade antioxidante de novos derivados poli-hidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas. Esta parte está dividida em seis capítulos. Começa-se por fazer uma breve revisão bibliográfica sobre a ocorrência natural, a atividade biológica e os métodos de síntese de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas. No segundo capítulo descreve-se a metodologia de síntese desenvolvida neste trabalho para preparar os derivados poli-hidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas assim como a sua caracterização estrutural por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. No terceiro capítulo discutem-se os resultados obtidos dos estudos de captação de espécies reativas de oxigénio e de azoto pelos compostos sintetizados. Por fim, apresentam-se as conclusões, os procedimentos experimentais e a bibliografia consultada para a parte A desta dissertação.

Na **parte B** reportam-se os estudos de reatividade de derivados de 3-bromocromonas em reações de adição conjugada. Esta parte está dividida em sete capítulos. No primeiro capítulo faz-se uma breve introdução sobre os métodos de bromação descritos na literatura usados para a preparação das 3-bromo(cromonas e 2-estirilcromonas) de partida. Abordam-se ainda algumas generalidades sobre adições conjugadas 1,4 e 1,6 e em particular, sobre o uso de compostos do tipo cromona nestas reações. Nos segundo, terceiro e quarto capítulos descrevem-se a síntese e caracterização estrutural de ciclopropa[*b*]cromanonas, compostos furânicos polissubstituídos com unidades fenólicas e ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas, respetivamente. Por fim, apresentam-se as conclusões, os procedimentos experimentais e a bibliografia consultada para a parte B desta dissertação.

A numeração dos compostos é independente em cada parte, ou seja, na parte A assim como na parte B começa-se por identificar o primeiro composto com o número 1. O mesmo acontece com a bibliografia, as tabelas, as figuras e os esquemas, recomeçando a sua numeração na parte B.



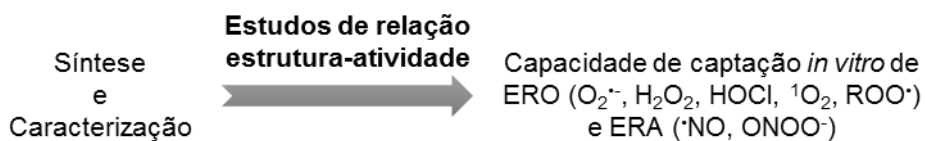
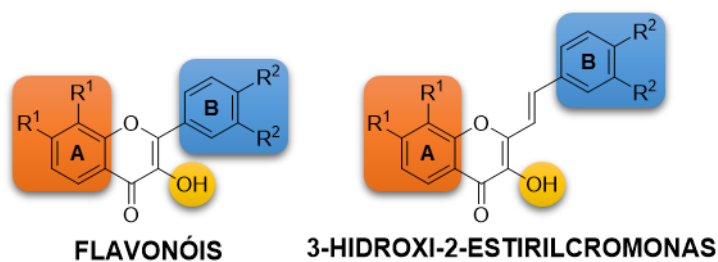
# Parte A

## Síntese e atividade antioxidante de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas

Unidade catecol no anel A:  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = OMe$

Unidade catecol no anel B:  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = OH$

Unidades catecol em ambos os anéis A e B:  $R^1 = R^2 = OH$







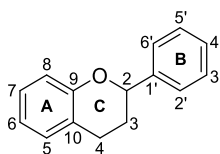
# Capítulo 1

---

## INTRODUÇÃO GERAL



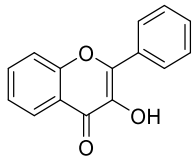
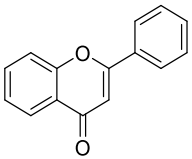
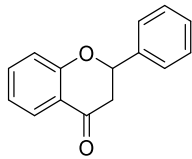
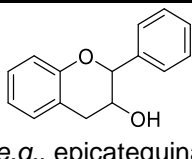

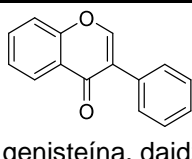
Os flavonoides são um grupo de substâncias polifenólicas de baixo peso molecular que podem ser encontrados em diversos alimentos e bebidas de origem vegetal, tais como frutas, vegetais, sementes, ervas aromáticas, especiarias, flores, assim como chá e vinho tinto.<sup>1-4</sup> Estes compostos podem apresentar uma variedade de estruturas baseadas no núcleo de flavano.<sup>1,4</sup> Esta estrutura básica apresenta um esqueleto carbonado  $C_6-C_3-C_6$ , o qual consiste em dois anéis benzênicos (A e B) ligados através de um anel pirano ou pirona (C) (Figura 1A).<sup>3</sup>



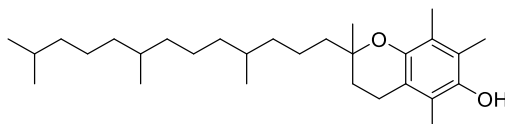
**Figura 1A.** Estrutura básica e sistema de numeração dos flavonoides.

Os flavonoides são agrupados em famílias de acordo com a sua estrutura química. As suas maiores subclasses incluem os flavonóis, as flavonas, as flavanonas, as catequinas (ou flavanóis), as antocianidinas e as isoflavonas (Tabela 1A).<sup>1,2</sup> Esta subdivisão baseia-se principalmente na presença (ou ausência) de um grupo carbonilo na posição 4, de uma ligação dupla entre os carbonos 2 e 3, ou um grupo hidroxilo na posição 3 do anel C.<sup>3</sup> Os flavanóis e as antocianidinas são as únicas subclasses que não têm um grupo carbonilo na posição 4, mas apresentam um grupo 3-hidroxilo juntamente com os flavonóis. As flavonas, as isoflavonas e os flavonóis têm uma ligação dupla  $C2=C3$  no anel C, e as antocianidinas têm duas ligações duplas  $O1=C2$  e  $C3=C4$ . O anel B está ligado ao anel C através do carbono 2 em quase todas as subclasses de flavonoides, exceto para as isoflavonas, nas quais este está ligado no carbono 3.<sup>3</sup>

**Tabela 1A.** Estrutura química das principais subclasses de flavonoides; alguns exemplos de flavonoides naturais e fontes alimentares onde ocorrem na Natureza.<sup>2,3</sup>

Flavonóis	Flavonas	Flavanonas
 <p>(e.g., quercetina, campferol, miricetina)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> cebolas, brócolos, maçãs, cerejas, funcho, azedinha, frutos vermelhos, chá</p>	 <p>(e.g., apigenina, luteolina, diosmetina)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> salsa, tomilho, aipo, pimento vermelho</p>	 <p>(e.g., naringenina, hesperidina)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> citrinos, ameixas secas</p>
Catequinas (ou Flavanóis)	Antocianidinas	Isoflavonas
 <p>(e.g., epicatequina, galocatequina)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> chá, maçãs, cacau</p>	 <p>(e.g., pelargonidina, malvidina, cianidina)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> cerejas, uvas</p>	 <p>(e.g., genisteína, daidzeína)</p> <p><u>Principais fontes alimentares:</u> soja, outras leguminosas</p>

Em geral, os flavonoides têm vindo a ser estudados há mais de 70 anos em sistemas *in vivo* e *in vitro* devido aos seus importantes efeitos benéficos para a saúde humana. Uma das áreas mais promissoras é a atividade antioxidante, porque estes compostos têm demonstrado exercer potentes capacidades antioxidantes,<sup>3-10</sup> em alguns casos superiores às do  $\alpha$ -tocoferol (Figura 2A),<sup>11</sup> o qual é um importante antioxidante lipossolúvel. Para além disso, eles também têm demonstrado possuir propriedades benéficas, tais como atividade antineoplásica, cardioprotetora, antimicrobiana, anti-inflamatória, antialérgica, analgésica, entre muitas outras.<sup>3-5,9,10,12,13</sup>



**Figura 2A.** Estrutura química do  $\alpha$ -tocoferol, uma das várias formas de vitamina E. Os flavonoides e os tocoferóis (vitamina E) partilham uma estrutura comum, isto é, o anel cromanol.<sup>3</sup>

Neste trabalho foram sintetizados novos derivados poli-hidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas<sup>‡</sup> com o principal objetivo de serem avaliados como potenciais agentes antioxidantes. No presente capítulo pretende-se contextualizar o trabalho experimental realizado. Assim, começa-se por fazer uma abordagem sobre a subclasse dos flavonóis, em particular sobre os diferentes métodos de síntese destes compostos e as suas atividades biológicas. Posteriormente, abordam-se os mesmos tópicos em relação às 3-hidroxi-2-estirilcromonas. No entanto, a informação disponível na literatura sobre este tipo de compostos é muito escassa comparativamente com a encontrada para os flavonóis. Por fim, serão apresentados os principais objetivos deste trabalho.

## **1.1. FLAVONÓIS**

Os flavonóis preenchem a maioria dos critérios necessários para apresentar excelentes propriedades biológicas, especialmente a atividade antioxidante. Alguns estudos de relação estrutura-atividade antioxidante destes compostos permitiram estabelecer algumas características estruturais ótimas para uma maior atividade antioxidante, nomeadamente, a presença de um grupo catecol (grupo *o*-di-hidroxilo) no anel B, a presença da ligação dupla C2=C3 conjugada com o grupo cetona em C-4 do anel C, a presença do grupo hidroxilo em C-3 e em certos casos a presença de grupos hidroxilos em C-5 e/ou C-7 no anel A.

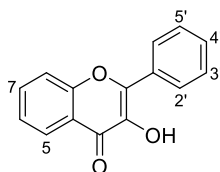
### **1.1.1. Ocorrência natural de flavonóis**

Existem alguns flavonóis naturais bem conhecidos como por exemplo a quercetina, o campferol, a miricetina, a morina, a fisetina, entre outros (Tabela 2A).

---

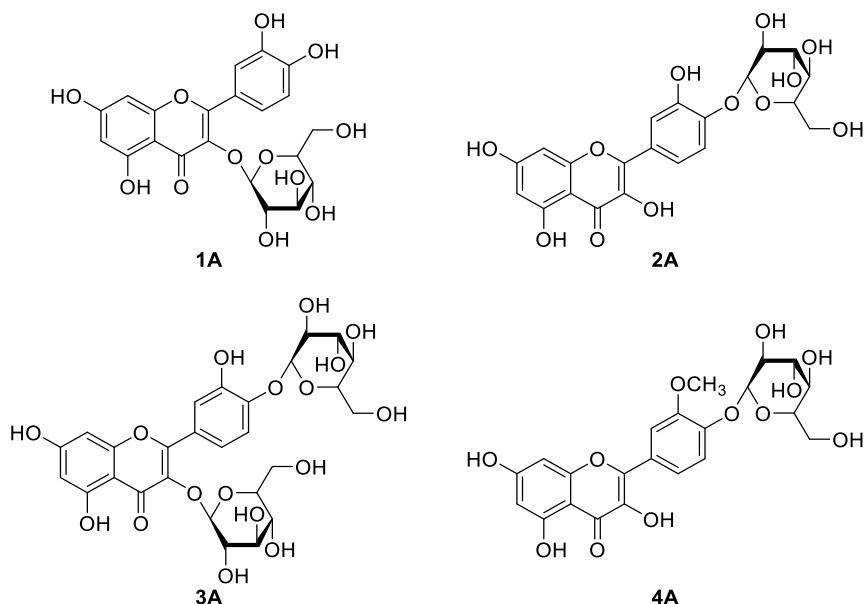
<sup>‡</sup> De acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC, deveria escrever-se 2-estiril-3-hidroxicromonas; no entanto, ao longo do texto manter-se-á 3-hidroxi-2-estirilcromonas para manter o nome da família das “2-estirilcromonas”.

**Tabela 2A.** Alguns flavonóis naturais.



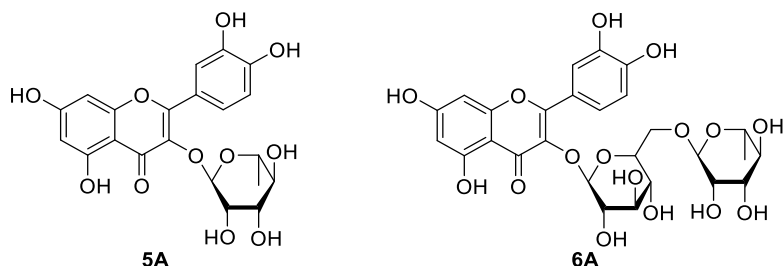
Flavonol	Posição					
	5	7	2'	3'	4'	5'
<b>Quercetina</b>	OH	OH	—	OH	OH	—
<b>Campferol</b>	OH	OH	—	—	OH	—
<b>Miricetina</b>	OH	OH	—	OH	OH	OH
<b>Morina</b>	OH	OH	OH	—	OH	—
<b>Fisetina</b>	—	OH	—	OH	OH	—

A quercetina é o maior representante desta subclasse, sendo o principal componente encontrado em diversos frutos e vegetais<sup>1</sup> e o flavonoide mais consumido pelo homem.<sup>3</sup> No entanto, os flavonóis miricetina e campferol, e as flavonas apigenina e luteolina também foram detetados em muitos alimentos.<sup>1</sup> Elevadas concentrações de quercetina podem ser encontradas em cebolas nas seguintes formas: 3-*O*-glicosilquercetina (**1A**, isoquercetina), 4'-*O*-glicosilquercetina (**2A**, *spiraeoside*), 3,4'-*O*-diglicosilquercetina (**3A**) e 4'-*O*-glicosilisoramnetina (**4A**).

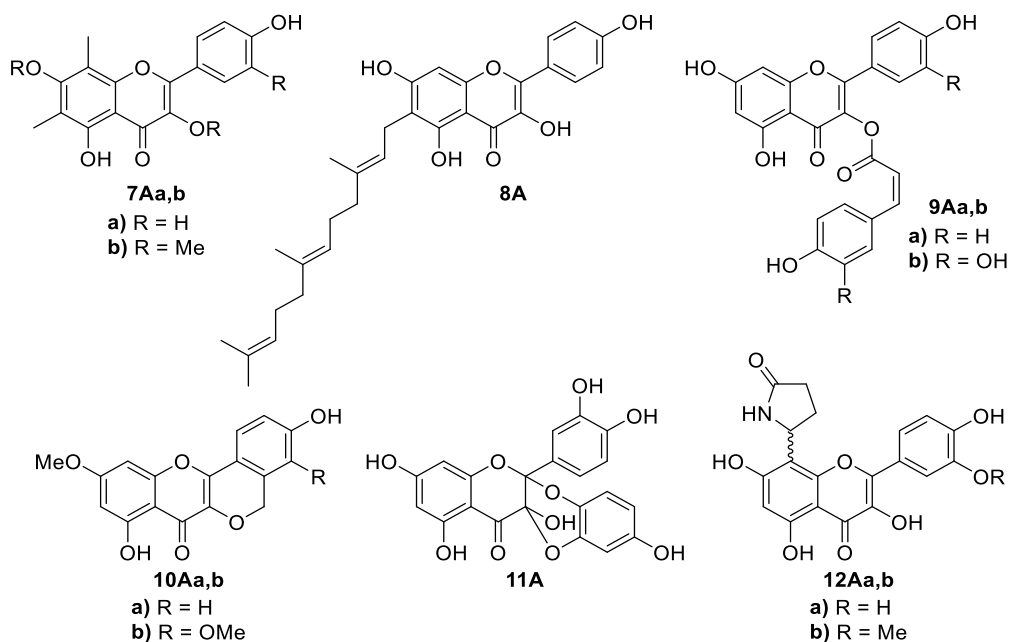


Os flavonoides podem ocorrer na natureza como agliconas ou ligados a unidades de açúcar; nas plantas, as formas de ocorrência mais frequentes são os derivados glicosilados. Os flavonóis ocorrem nos alimentos usualmente como *O*-β-glicosídeos. O sítio de glicosilação preferencial na molécula de flavonol é a posição 3 e menos

frequentemente a posição 7. A D-glucose é o resíduo de açúcar mais usual, mas outras substituições de hidratos de carbono incluem arabinose, galactose, glucorramnose, lignina, L-ramnose e xilose.<sup>1</sup> Por exemplo, a quercetina pode estar ligada à ramnose em C-3 para originar a quercitrina (**5A**), ou à glucorramnose para produzir a rutina (**6A**).



Para além dos flavonóis com padrões simples de O-substituição, têm sido descritos na literatura novos flavonóis naturais que apresentam vários tipos de substituição como C-metilação **7Aa,b**, farnesilação **8A**, ésteres de flavona **9Aa,b**, cicloflavonóis **10Aa,b**, um aduto da quercetina **11A** e alcaloides de flavonóis **12Aa,b**.<sup>14</sup>

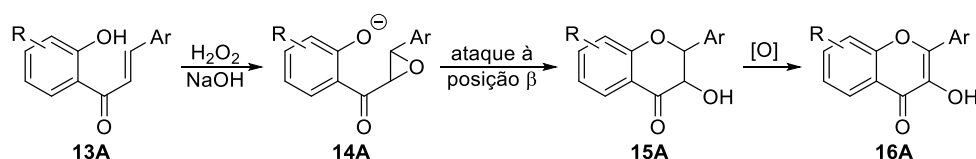


### 1.1.2. Métodos de síntese de flavonóis

A síntese de flavonóis tem sido largamente estudada, o que é comprovado pelo elevado número de trabalhos recentes nesta área. Entre os diferentes métodos de síntese para produzir flavonóis, a reação de Algar-Flynn-Oyamada (AFO) tem sido uma das mais frequentemente utilizadas.

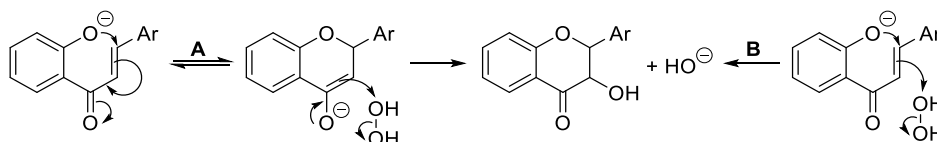
### 1.1.2.1. Reação de Algar-Flynn-Oyamada

A oxidação de 2'-hidroxicalconas com peróxido de hidrogénio em meio básico, geralmente conhecida como reação de Algar-Flynn-Oyamada, é um método conveniente para a síntese de flavonóis e outros compostos do tipo flavonoide.<sup>15</sup> Tem havido muita controvérsia acerca do mecanismo desta reação. O primeiro mecanismo proposto baseia-se na formação de um intermediário epóxido **14A**, o qual sofre uma substituição interna espontânea na posição  $\beta$  relativamente ao grupo carbonilo, originando a 3-hidroxiflavanona **15A** e consequentemente, o flavonol **16A** por desidrogenação desta (Esquema 1A).



Esquema 1A

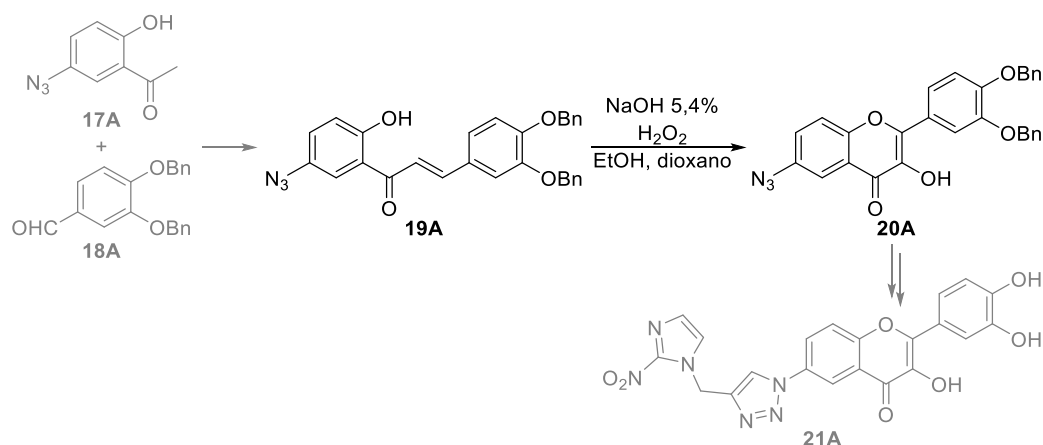
No entanto, alguns autores como Dean e Podimuang<sup>16</sup> defendem que os epóxidos não são intermediários na formação de flavonóis, porque as condições fortemente alcalinas desta reação convertem as 2'-hidroxicalconas em aniões. Como alternativa, eles sugerem que, em reações de AFO normais, a ciclização antecede a oxidação como na via A ou estes dois passos acontecem ao mesmo tempo como na via B (Esquema 2A).



Esquema 2A

Recentemente, vários trabalhos descrevem a aplicação desta reação na síntese de flavonóis com variados padrões de substituição.<sup>17-26</sup> As principais modificações a este método baseiam-se na concentração da base, no solvente utilizado e na temperatura de reação. Como exemplo, Yap *et al.* descreveram a síntese de um conjugado nitroimidazol do 3',4'-di-hidroxiflavanol (**21A**).<sup>17</sup> O intermediário 6-azido-3',4'-bis(benziloxi)flavanol (**20A**) foi sintetizado num só passo envolvendo uma condensação Claisen-Schmidt para formar a 2'-hidroxicalcona **19A** seguida de uma oxidação de AFO (rendimento global dos dois passos 29%) (Esquema 3A). Após dois passos adicionais, o produto desejado **21A** foi obtido em rendimento global baixo (8%).



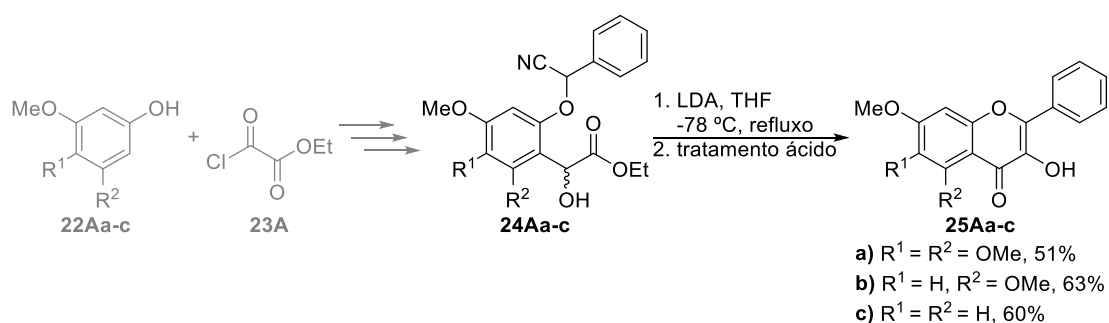


Esquema 3A

Apesar da reação de AFO ser um dos métodos mais utilizados para produzir flavonóis, existem outros que serão abordados na próxima secção.

#### 1.1.2.2. Outros métodos de síntese de flavonóis

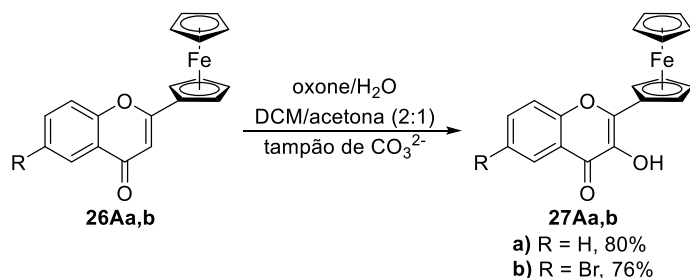
Recentemente, Kraus *et al.* descreveram uma nova metodologia de síntese de flavonóis.<sup>27</sup> O passo chave é uma reação de ciclização-isomerização-eliminação de ésteres  $\alpha$ -hidroxilados **24Aa-c** mediada por uma base [2,2 equiv de di-isopropilamida de lítio (LDA)], a qual resultou na formação dos flavonóis **25Aa-c** em rendimentos moderados (51-63%) (Esquema 4A). A baixas temperaturas, os materiais de partida permanecem inalterados, mas em THF a refluxo, os ésteres  $\alpha$ -hidroxilados **24Aa-c** originaram com sucesso os flavonóis **25Aa-c**.



Esquema 4A

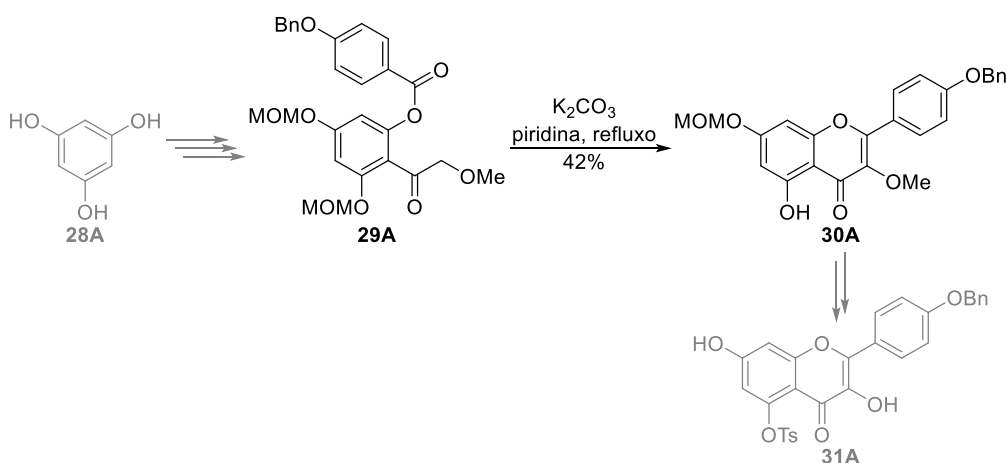
A síntese de flavonóis pode também ser alcançada através da 3-hidroxilação das correspondentes flavonas usando dimetildioxirano (DMDO).<sup>28-32</sup> Um dos exemplos encontrado na literatura reporta a síntese de novos ferrocenilflavonoides, onde o ferroceno substitui o anel B do esqueleto de flavonoide.<sup>30</sup> As ferrocenilflavonas **26Aa,b**

foram hidroxiladas na posição 3 usando DMDO gerado *in situ* a partir de oxone e acetona em condições de transferência de fase, originando os ferrocenilflavonóis **27Aa,b** em bons rendimentos (76-80%) (Esquema 5A). Nesta série de ferrocenilflavonóis, a reação de AFO levou à decomposição das ferrocenil-2'-hidroxicalconas.



Esquema 5A

Outro método para sintetizar flavonóis consiste numa reação de ciclização-desidratação sequencial do tipo Baker-Venkataraman como é mostrado no exemplo seguinte.<sup>33-35</sup> Urgaonkar and Shaw descreveram a síntese da campferitrina (campferol 3,7-di-O-ramnosídeo) a partir do floroglucinol (**28A**).<sup>33</sup> O passo chave desta síntese foi a ciclização do éster **29A** na presença de carbonato de potássio e em refluxo de piridina, obtendo assim a 3-metoxiflavona **30A** em rendimento moderado (42%). Após a 5-tosilação e a remoção seletiva dos grupos protetores metilo e metoximetilo (MOM) deste intermediário **30A**, o derivado do campferol **31A** foi obtido em excelente rendimento global dos dois últimos passos (89%) (Esquema 6A).



Esquema 6A

A maioria destes flavonóis foram sintetizados com o principal objetivo de serem avaliadas as suas atividades biológicas, como é descrito em seguida.

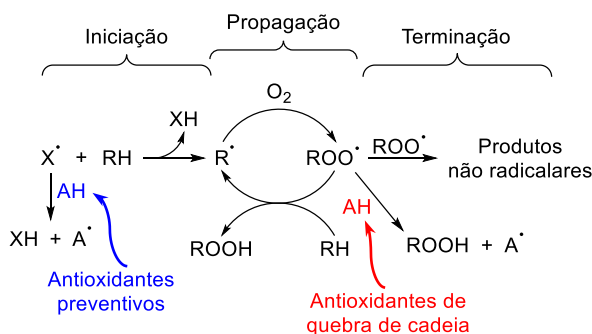
### 1.1.3. Propriedades biológicas de flavonóis

As propriedades benéficas dos flavonóis naturais são bem conhecidas e têm sido extensivamente exploradas, principalmente as atividades biológicas da quercetina.<sup>36</sup> No entanto, vários análogos de flavonóis naturais e sintéticos têm sido avaliados como potenciais agentes anticancerígenos,<sup>29,37-40</sup> cardioprotetores,<sup>17,41-43</sup> antimicrobianos,<sup>25</sup> antivíricos<sup>44</sup> e anti-inflamatórios.<sup>26,40</sup>

No presente trabalho, o objetivo principal é descrever alguns dos mais recentes desenvolvimentos sobre novos flavonóis com potencial atividade antioxidante.

#### 1.1.3.1. Atividade antioxidante

Um antioxidante pode ser definido como uma substância que, quando adicionada em pequena quantidade a uma molécula ou mistura de moléculas oxidáveis, é capaz de proteger essa molécula ou mistura de moléculas por retardar ou inibir a sua auto-oxidação.<sup>45</sup> A auto-oxidação é iniciada por uma espécie radicalar  $X^\bullet$  capaz de reagir com o substrato RH produzindo um radical alquilo  $R^\bullet$ , o qual reagirá com oxigênio formando um radical peróxido ( $ROO^\bullet$ ). Por sua vez, este radical ataca outra molécula de substrato produzindo um hidroperóxido ( $ROOH$ ) e outro radical  $R^\bullet$ , estabelecendo-se assim uma reação em cadeia. Esta reação em cadeia prossegue por muitos ciclos (propagação) até dois radicais reagirem entre si (terminação) (Esquema 7A).<sup>45</sup> Os compostos capazes de interferir nesta reação radicalar em cadeia são chamados antioxidantes diretos e estão divididos em dois grupos principais: os antioxidantes preventivos que interferem no processo de iniciação e os antioxidantes de quebra de cadeia que atrasam ou bloqueiam a auto-oxidação por competição com as reações de propagação (Esquema 7A). Por outro lado, os antioxidantes indiretos apenas atuam no melhoramento dos antioxidantes endógenos. Por exemplo, os isotiocianatos, presentes em hortaliças crucíferas (couve-flor, repolho, brócolo, couve-de-bruxelas, mostarda, nabo, agrião, rabanete e rúcula), não apresentam comportamento antioxidante relevante em sistemas modelo. No entanto, eles aumentam as defesas antioxidantes nos sistemas vivos ao estimular a produção de enzimas antioxidantes como a glutathione redutase e a glutathione peroxidase.<sup>45</sup>



Esquema 7A

Os antioxidantes podem também ser divididos em naturais e sintéticos. Na indústria alimentar, a adição de antioxidantes sintéticos, como o 2(3)-*terc*-butil-4-hidroxianisol (BHA, **32A**), o 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (BHT, **33A**), o galato de propilo (PG, **34A**) e a *terc*-butil-hidroquinona (TBHQ, **35A**) (Figura 3A), é uma prática comum para a preservação dos alimentos. No entanto, o consumo deste tipo de antioxidantes tem sido associado ao desenvolvimento de alguns tipos de cancro. Desta forma, alguns investigadores defendem a sua substituição por antioxidantes naturais, como as enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e glutathione redutase), a vitamina C, compostos fenólicos hidrossolúveis e compostos lipossolúveis (vitamina E e carotenoides).

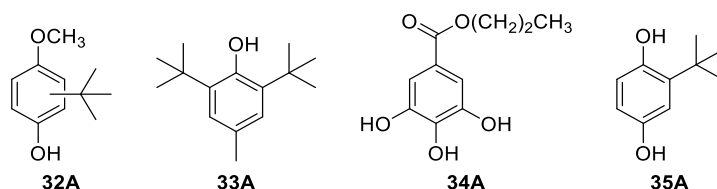


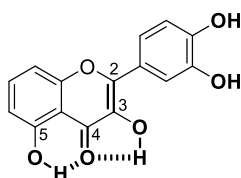
Figura 3A. Estrutura dos principais antioxidantes sintéticos.

Quando a produção de radicais livres é maior do que a sua degradação pelas defesas antioxidantes, produz-se um desequilíbrio no organismo denominado *stress* oxidativo, que pode levar a danos, dependendo da extensão, da duração e do tipo de oxidante implicado.<sup>46</sup> As espécies reativas de oxigénio (ERO) e de azoto (ERA) e outros radicais livres estão associadas a mecanismos patológicos e bioquímicos implicados na origem ou no desenvolvimento de certas doenças como aterosclerose, enfarte do miocárdio, cancro, envelhecimento precoce, cataratas, entre outras.

### 1.1.3.2. Flavonoides como antioxidantes naturais

Muitas vezes, a capacidade antioxidante dos flavonoides é analisada apenas como uma ação bioquímica isolada, ou seja, pelas suas reações diretas com os radicais livres. No entanto, os flavonoides podem exercer a sua atividade antioxidante de diversas formas: (i) atividade antirradicalar:  $\text{HO}^\bullet$  (hidroxilo),  $\text{O}_2^{\bullet-}$  (superóxido); (ii) atividade antilipoperoxidante:  $\text{R}^\bullet$  (alquilo),  $\text{ROO}^\bullet$  (peroxilo),  $\text{RO}^\bullet$  (alcoxilo); (iii) atividade antioxigênio:  $\text{O}_2$ ,  $^1\text{O}_2$ ; e (iv) quelação de metais.<sup>5,9</sup> É possível definir três características estruturais importantes para o potencial antioxidante dos flavonoides (Figura 4A),<sup>5,9,17,47,48</sup> nomeadamente:

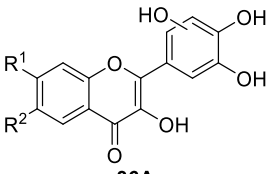
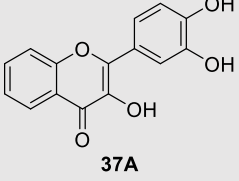
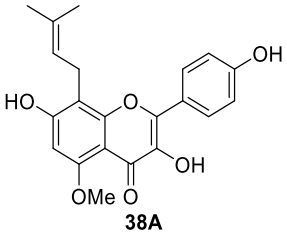
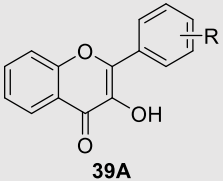
- A. A unidade *orto*-di-hidroxilo (catecol) no anel B,
- B. A ligação dupla  $\text{C}_2=\text{C}_3$  em conjugação com a função cetona em  $\text{C}_4$ ,
- C. A presença de grupos hidroxilo nas posições 3 e 5.



**Figura 4A.** Grupos funcionais da estrutura dos flavonoides com elevada capacidade antioxidante.<sup>5</sup>

Por conseguinte, os flavonóis são a subclasse de flavonoides que melhor preenche estes requisitos estruturais. Têm sido reportados na literatura novos flavonóis com variados padrões de substituição que apresentam boas propriedades antioxidantes (Tabela 3A).

**Tabela 3A.** Novos flavonóis com atividade antioxidante.

Flavonóis	Teste	Atividade antioxidante	Ref.
<p>Flavonóis lipofílicos <b>36A</b></p>  <p><b>36A</b></p> <p>R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = cadeias alquílicas C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub></p>	TBARS <sup>a</sup>	Capacidade de inibição da oxidação microsômica catalisada por Fe(II)-ADP.	49
<p>Castiliferol (<b>9Aa</b>) Castilicetina (<b>9Ab</b>)</p>	DPPH <sup>b</sup>	Boa atividade antioxidante com valores de IC <sub>50</sub> de 23,10 ( <b>9Aa</b> ) e 13,31 µg/mL ( <b>9Ab</b> ), quando comparados com o controlo (ácido gálico, IC <sub>50</sub> = 14,58 µg/mL).	50
Aliucida G ( <b>11A</b> )	DPPH	Atividade antioxidante de 66,4% comparando com o PG ( <b>34A</b> ) definido como atividade antioxidante de 100%.	51
<p>Conjugado 3',4'-di-hidroxi-<b>37A</b></p>  <p><b>37A</b></p>	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	O flavonol sintético <b>37A</b> é cardioprotetor e um captador eficiente de superóxido. O conjugado <b>21A</b> reduziu significativamente os níveis de superóxido (a 10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-4</sup> M), apresentando uma atividade antioxidante comparável com o precursor <b>37A</b> . A introdução de uma unidade nitroimidazol no anel A de <b>37A</b> não afetou a atividade antioxidante.	17
<p>Soflavesenol (<b>38A</b>)</p>  <p><b>38A</b></p>	DPPH, ABTS <sup>c</sup> , TBARS, ONOO <sup>-</sup> , NO <sup>•</sup> , O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Potente atividade de captura/inibição contra os radicais DPPH e ABTS, e a peroxidação lipídica, e moderada atividade antioxidante <i>in vitro</i> de NO <sup>•</sup> , O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ONOO <sup>-</sup> , e nitração de tirosina mediada por ONOO <sup>-</sup> .	40
 <p><b>39A</b></p> <p>R = 4-NO<sub>2</sub>, 4-F, 3-NO<sub>2</sub>, 2,6-(Cl)<sub>2</sub></p>	DPPH	Os compostos 4'-nitroflavonol, 3'-nitroflavonol e 2',6'-dicloroflavonol foram os que exibiram atividade de captura do radical DPPH mais significativa.	26

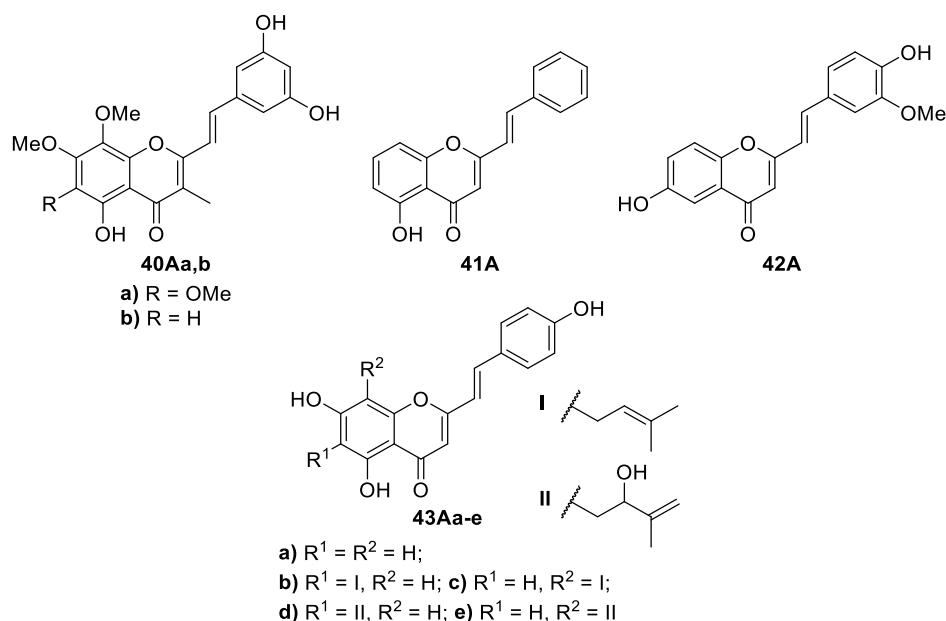
<sup>a</sup> Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, do inglês: *thiobarbituric acid reactive species*) – método utilizado para quantificar a peroxidação lipídica; <sup>b</sup> Radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazilo (DPPH, do inglês: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl); <sup>c</sup> Radical catião do ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolona-6-sulfônico) [ABTS, do inglês: 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)] – utilizado no teste TEAC (Capacidade antioxidante equivalente ao trolox, do inglês: *Trolox-Equivalent Antioxidant Capacity*).

## 1.2. 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS

As 3-hidroxi-2-estirilcromonas são compostos que derivam das 2-estirilcromonas (2-ECs) por introdução de um grupo hidroxilo na posição 3. Tendo em consideração as importantes atividades biológicas das 2-ECs, tem aumentando o interesse no estudo do impacto da introdução do grupo 3-hidroxilo nas atividades biológicas das 2-ECs de forma a estabelecer relações de estrutura-atividade.

### 1.2.1. 2-Estirilcromonas

As 2-estirilcromonas constituem uma pequena classe de cromonas naturais caracterizadas pela ligação de um grupo estirilo à posição 2 da estrutura de cromona (4*H*-cromen-4-ona). Até à data foram identificadas nove 2-ECs naturais (Figura 5A). A hormotamniona (**40Aa**) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**40Ab**) foram as primeiras 2-ECs naturais a serem reportadas tendo sido isoladas de extratos de algas marinhas *Chrysophaeum taylori*.<sup>52,53</sup> Ambas demonstraram atividade citotóxica para células cancerígenas. Mais tarde, Yoon *et al.* isolaram a (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona (**41A**) dos rizomas de *Imperata cylindrica*,<sup>54</sup> apesar de a sua síntese ter sido anteriormente descrita.<sup>55</sup> Recentemente, a (*E*)-6,4'-di-hidroxi-3'-metoxi-2-estirilcromona (**42A**) foi isolada de uma madeira resinosa da árvore de *Aquilaria sinensis*,<sup>56</sup> e a (*E*)-5,7,4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (**43Aa**) juntamente com mais quatro derivados **43Ab-e** foram isolados da casca de *Platanus acerifolia*.<sup>57</sup> Adicionalmente, a síntese de 2-ECs C-preniladas similares às **43Ab,c** foi posteriormente alcançada pelo nosso grupo de investigação.<sup>58</sup>



**Figura 5A.** Estrutura das únicas 2-ECs de ocorrência natural conhecidas até à data.

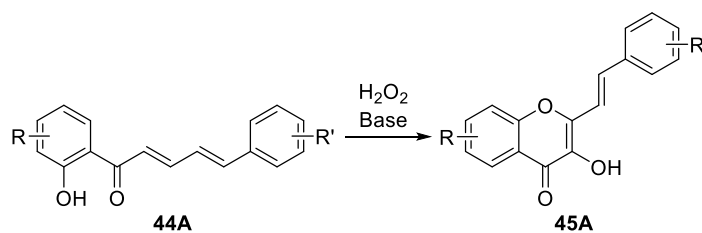
Embora as 2-ECs constituam uma pequena família de compostos de ocorrência natural, a sua síntese tem sido extensivamente estudada. As metodologias de síntese de 2-ECs mais promissoras e frequentemente utilizadas são: i) condensação aldólica catalisada por uma base de cinamaldeídos com 2'-hidroxiacetofenonas, seguida de ciclização oxidativa na presença de uma quantidade catalítica de iodo ou bromo, em DMSO, e ii) rearranjo de Baker-Venkataraman, partindo de 2'-hidroxiacetofenonas e cloretos de cinamoílo, ambos adequadamente substituídos.<sup>59</sup>

Estes compostos apresentam importantes propriedades biológicas, tais como atividade antialérgica, antineoplásica, antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, entre outras.<sup>60</sup>

### 1.2.2. Métodos de síntese de 3-hidroxi-2-estirilcromonas

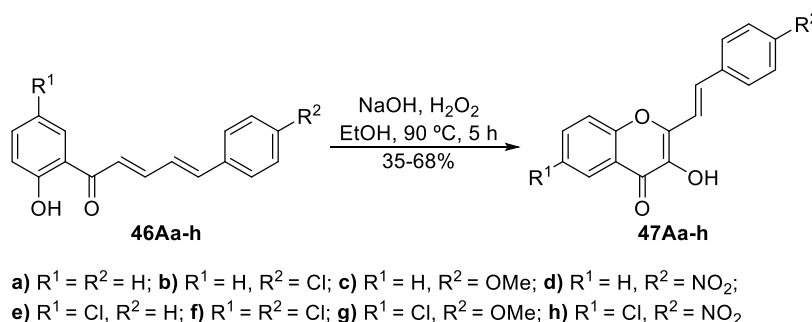
Nos poucos artigos onde é reportada a síntese de 3-hidroxi-2-estirilcromonas **45A** (3-hidroxi-2-ECs), estas foram preparadas com sucesso usando estratégias desenvolvidas para a síntese dos mais extensivamente estudados flavonóis. Mais especificamente, a metodologia utilizada em todos eles baseia-se em adaptações da reação de AFO, ou seja, na ciclização oxidativa de 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **44A** na presença de peróxido de hidrogénio em meio alcalino (Esquema 8A).





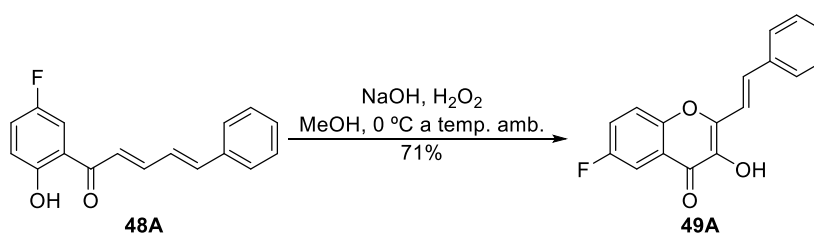
Esquema 8A

Desideri *et al.* sintetizaram várias 3-hidroxi-2-ECs **47Aa-h**.<sup>61</sup> A metodologia utilizada consistiu no tratamento de uma solução etanólica das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **46Aa-h** com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1 N), seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 35%, a 90 °C durante 5 horas (Esquema 9A). As 3-hidroxi-2-ECs **47Aa-h** foram obtidas em rendimentos razoáveis (35-68%).



Esquema 9A

Mais recentemente, o mesmo grupo de investigação publicou a síntese e as propriedades biológicas de vários flavonoides substituídos com um átomo de flúor, inclusive a 6-fluoro-3-hidroxi-2-estirilcromona (**49A**).<sup>62</sup> Este composto foi obtido em bom rendimento (71%), por tratamento de uma solução metanólica da 5'-fluoro-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**48A**) com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5%, seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 35%, num banho de gelo (0-5 °C) durante 5 horas e depois, à temperatura ambiente durante 16 horas (Esquema 10A).



Esquema 10A

### 1.2.3. Propriedades biológicas de 3-hidroxi-2-estirilcromonas

Relativamente às 3-hidroxi-2-estirilcromonas sabe-se muito pouco sobre as suas atividades biológicas, havendo apenas alguns estudos de relação estrutura-atividade antirrinovírus.<sup>61,62</sup> Desideri *et al.* testaram a atividade antiviral das 3-hidroxi-2-ECs **47Aa-h** e das suas correspondentes 3-metoxi-2-ECs com o intuito de avaliar o impacto da introdução dos grupos hidroxilo e metoxilo na posição 3 das 2-ECs, comparando com a atividade antirrinovírus das 2-ECs não-substituídas. Os resultados obtidos sugerem que os derivados 3-substituídos melhoraram a atividade antirrinovírus contra ambos os grupos A e B do rinovírus humano.<sup>61</sup>

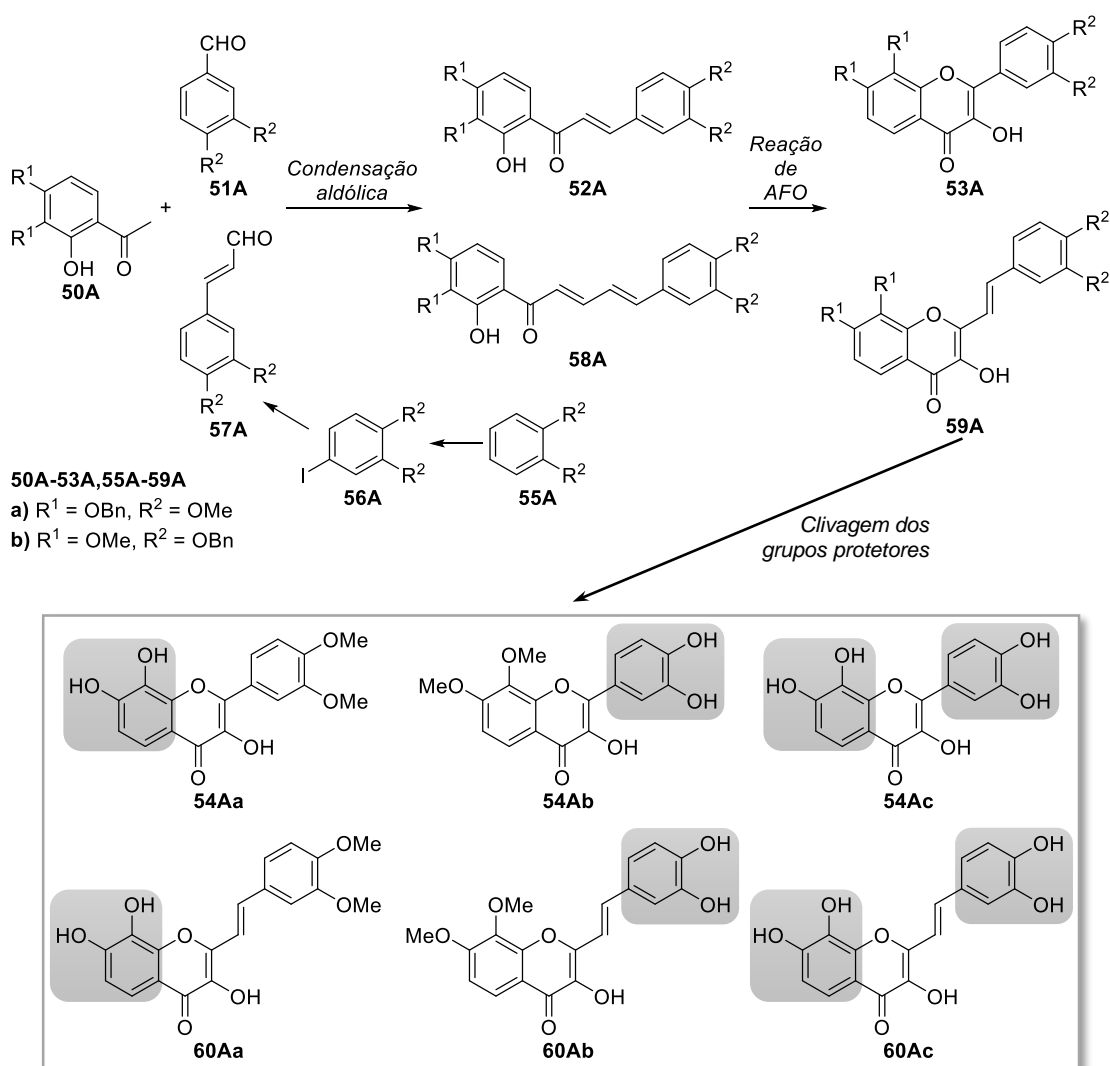
## 1.3. OBJETIVOS DO TRABALHO – ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

O grupo de investigação em Química Orgânica e Produtos Naturais da Universidade de Aveiro tem estado envolvido no estabelecimento de novas rotas de síntese de derivados poli-hidroxilados de diferentes famílias de compostos polifenólicos,<sup>63,64</sup> e em colaboração com outros grupos de investigação na procura de novos agentes antioxidantes.<sup>65-69</sup> Tendo em consideração as características estruturais ótimas para um bom agente antioxidante do tipo 2-EC, o presente trabalho é uma continuação da procura por melhores captadores de espécies reativas de oxigénio e de azoto testando novas estruturas do tipo flavonol e 3-hidroxi-2-EC. Assim, os principais objetivos deste trabalho consistiram no desenvolvimento de métodos de síntese eficientes e na avaliação da atividade antioxidante *in vitro* de novos derivados poli-hidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas.

A síntese destes derivados envolveu a condensação aldólica de aldeídos (benzaldeídos **51A** e cinamaldeídos **57A**, estes últimos foram sintetizados pelo método desenvolvido por Cacchi e colaboradores<sup>70</sup>) com 2'-hidroxiacetofenonas **50A**, ambos apropriadamente substituídos, seguida de uma reação de AFO para obter os derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A** (Esquema 11A). O último passo destas sínteses envolveu a clivagem dos grupos protetores. Em alguns casos, esta foi seletiva para clivar os grupos benzilo e manter os grupos metilo usando uma mistura de ácidos de maneira a obter os derivados o-di-hidroxilados **54Aa,b** e **60Aa,b**. Quando não foi necessária esta seletividade usou-se o tribrometo de boro para clivar ambos os grupos benzilo e metilo, obtendo-se os derivados poli-hidroxilados **54Ac** e **60Ac**.

A avaliação da atividade antioxidante em sistemas químicos foi efetuada em colaboração com um grupo de investigação da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Os novos compostos sintetizados foram testados pelas suas atividades captadoras das mais comuns ERO [radical anião superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), ácido hipocloroso ( $HOCl$ ), oxigénio singuleto ( $^1O_2$ ) e radical peróxilo ( $ROO^{\cdot}$ )] e ERA [óxido nítrico ( $^{\cdot}NO$ ) e anião peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot-}$ )].

Os novos derivados preparados apresentam unidades do tipo catecol em ambos os anéis A e B (Esquema 11A), permitindo avaliar se o efeito desta unidade na capacidade captadora de ERO/ERA em cada um dos anéis é similar. Para além disso, a presença do grupo 3-hidroxilo pôde ser avaliada por comparação com estudos reportados na literatura para compostos que apresentam os mesmos padrões de substituição, mas sem a presença deste grupo.<sup>65</sup> Por fim, foi possível avaliar o efeito do grupo estirilo nas 3-hidroxi-2-ECs comparativamente com os flavonóis.



**Esquema 11A.** Estratégia de síntese de flavonóis **54Aa-c** e 3-hidroxi-2-ECs **60Aa-c** poli-hidroxiladas.



## **Capítulo 2**

---

# **SÍNTESE DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS**



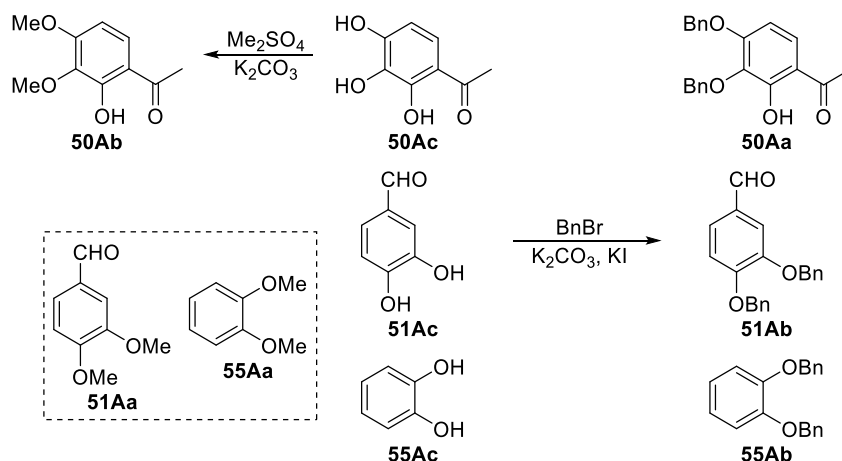
## 2.1. SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA

### 2.1.1. Proteção de grupos hidroxilo nos reagentes de partida

Com o objetivo de sintetizar derivados de flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs possuindo uma unidade do tipo catecol no anel A e/ou no anel B, começou-se por proteger os grupos hidroxilo dos reagentes de partida (2'-hidroxiacetofenonas, benzaldeídos e benzenos substituídos) alternadamente com grupos benzilo ou metilo.

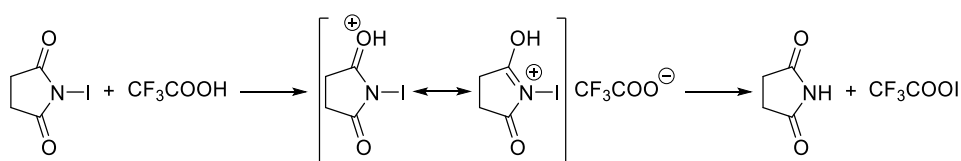
A escolha do tipo de grupo protetor contempla vários parâmetros químicos, nomeadamente a sua estabilidade química, a resistência às condições reacionais a que está sujeito e finalmente deve ser de fácil remoção. Neste caso específico, como se pretende que os compostos finais possuam pelo menos uma unidade catecol recorreu-se à proteção dos grupos hidroxilo nos reagentes de partida com grupos protetores diferentes de forma a originarem flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs com este padrão de substituição específico no anel A e/ou no anel B. Através de uma clivagem seletiva dos grupos benzilo, em condições reacionais bem definidas, obtêm-se os compostos *o*-di-hidroxilados pretendidos.

Utilizaram-se métodos de benzilação e metilação descritos na literatura e muito usados no nosso grupo de investigação.<sup>71,72</sup> A metodologia usada para a benzilação consistiu na reação de derivados hidroxilados [2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**50Ac**), 3,4-dihidroxibenzaldeído (**51Ac**) e 1,2-di-hidroxibenzeno (**55Ac**)] com brometo de benzilo (BnBr) como agente alquilante, na presença de uma base (carbonato de potássio) e de iodeto de potássio. Para a metilação da 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**50Ac**) usou-se sulfato de dimetilo (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente protetor na presença de carbonato de potássio. Assim, sintetizaram-se as seguintes 2'-hidroxiacetofenonas: 3',4'-bis(benziloxi)-2'-hidroxiacetofenona (**50Aa**) e 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona (**50Ab**), o 3,4-bis(benziloxi)benzaldeído (**51Ab**) e o 1,2-bis(benziloxi)benzeno (**55Ab**) (Esquema 12A). O 3,4-dimetoxibenzaldeído (**51Aa**) e o 1,2-dimetoxibenzeno (**55Aa**) encontram-se disponíveis comercialmente, por isso não foi necessário sintetizá-los.



### 2.1.2. Síntese de cinamaldeídos

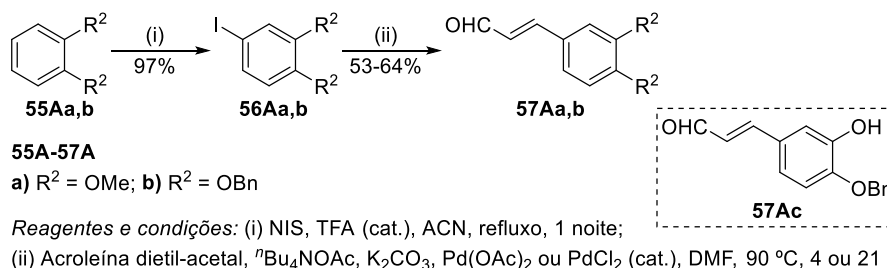
Os cinamaldeídos necessários para este trabalho não estão disponíveis comercialmente e, portanto, foi necessária a sua preparação. A metodologia utilizada envolveu a iodação catalisada por ácido de benzenos **55A** adequadamente substituídos com *N*-iodossuccinimida (NIS).<sup>73</sup> A combinação de NIS com uma quantidade catalítica de ácido trifluoroacético (TFA) permite a iodação regioselectiva de compostos aromáticos ativados, sendo muito favorável em termos de tempo e temperatura de reação. A espécie ativa para esta iodação é o trifluoroacetato de iodo formado *in situ* (Esquema 13A), o qual atua como eletrófilo muito reativo, permitindo a iodação em pouco tempo de reação à temperatura ambiente.



O passo seguinte na síntese dos cinamaldeídos pretendidos consistiu numa reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio dos 4-iodobenzenos **56A** com acroleína dietil-acetal (Esquema 14A). O 3,4-dimetoxicinamaldeído (**57Aa**) foi sintetizado em rendimento moderado (53%) de acordo com o procedimento descrito na literatura [acroleína dietil-acetal, acetato de tetrabutylamónio, carbonato de potássio, quantidade catalítica de acetato de paládio(II), em DMF, a 90 °C].<sup>70</sup> No entanto, sob estas condições obteve-se o 3,4-bis(benziloxi)cinamaldeído (**57Ab**) em baixo rendimento (23%), visto que se obteve um derivado monobenzilado **57Ac** como produto maioritário (40%). Por



consequente, foi necessário utilizar outro catalisador de paládio, nomeadamente o cloreto de paládio(II), o que permitiu a obtenção do cinamaldeído pretendido em rendimento moderado (64%).

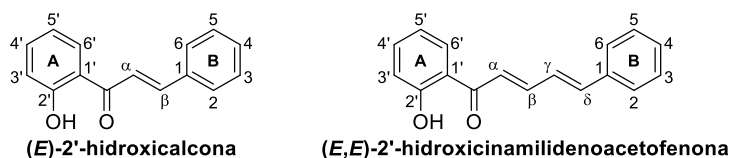


Esquema 14A

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos cinamaldeídos **57Aa,b** apresentam: i) dois singletos a δ 3,93 e 3,94 ppm correspondentes à ressonância dos grupos metoxilo 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> do derivado **57Aa**, ou dois singletos a δ 5,20 e 5,23 ppm correspondentes à ressonância dos grupos metilénicos dos grupos benziloxilo 3,4-(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> do derivado **57Ab**; ii) dois dupletos a δ 6,52-6,62 e 7,35-7,42 ppm atribuídos à ressonância dos prótons vinílicos H-α e H-β, respetivamente, em configuração *trans* (<sup>3</sup>J<sub>α,β</sub> ~ 16 Hz); e iii) um duplete a elevado valor de frequência (δ 9,63-9,66 ppm) correspondente à ressonância do grupo CHO.

## 2.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE 2'-HIDROXI(CALCONAS E CINAMILIDENOACETOFENONAS)

As (*E*)-2'-hidroxicalconas são compostos do tipo flavonoide de cadeia aberta em que os dois anéis aromáticos estão unidos por um sistema carbonílico α,β-insaturado (estrutura do tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, Figura 6A). As (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas são compostos análogos às calconas, sendo constituídas por dois anéis aromáticos ligados através de um sistema carbonílico α,β,γ,δ-di-insaturado (Figura 6A). Estes compostos apresentam um sistema de numeração característico, isto é, o anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6 (Figura 6A).



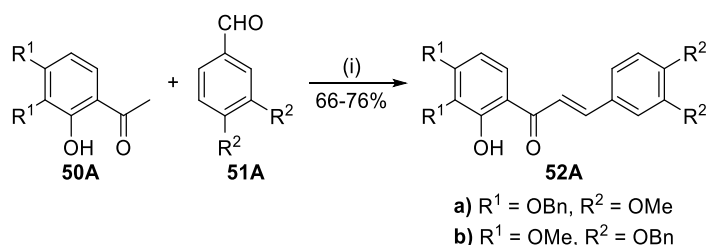
**Figura 6A.** Estrutura e sistema de numeração de (E)-2'-hidroxicalconas e (E,E)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas.

Estes dois grupos de cetonas insaturadas têm sido largamente utilizados como compostos de partida em diversas transformações sintéticas.<sup>74-79</sup>

### 2.2.1. Síntese de 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas)

A metodologia utilizada para a síntese das 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas) descritas neste trabalho consistiu na condensação aldólica, catalisada por uma base, de 2'-hidroxiacetofenonas e benzaldeídos ou cinamaldeídos, adequadamente substituídos.

Na síntese das 2'-hidroxicalconas **52A** testaram-se várias bases, nomeadamente hidróxido de sódio,<sup>80</sup> hidreto de sódio,<sup>72</sup> hidróxido de potássio e LDA, com o intuito de encontrar as melhores condições de reação. Estas foram alcançadas em solução metanólica de hidróxido de sódio (20 equiv), a refluxo durante seis dias (para o derivado **52Aa**) e três dias (para o derivado **52Ab**). A síntese do derivado **52Ab** foi mais eficiente do que a do derivado **52Aa**, na medida em que este foi obtido em menor tempo de reação e apenas foi necessária a utilização de um ligeiro excesso do benzaldeído **51Ab** (1,1 equiv) comparativamente com 1,6 equiv de benzaldeído **51Aa**. Sob as referidas condições de reação, as 2'-hidroxicalconas **52A** foram obtidas em bons rendimentos (66-76%) (Esquema 15A).

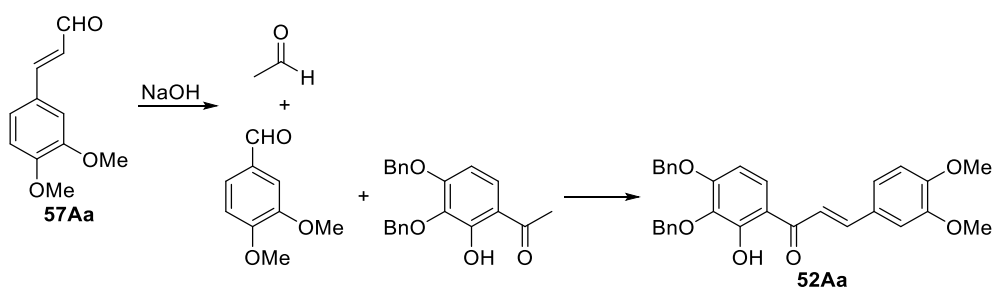


Reagentes e condições: (i) NaOH, MeOH, refluxo, 3 ou 6 dias

**Esquema 15A**

Relativamente à preparação das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **58A**, inicialmente testaram-se as condições que originaram melhores resultados na síntese das 2'-hidroxicalconas **52A**. Assim, adicionou-se 1,6 equiv do 3,4-dimetoxicinamalaldeído

(**57Aa**) a uma solução metanólica da 3',4'-bis(benziloxi)-2'-hidroxiacetofenona (**50Aa**) com hidróxido de sódio (20 equiv) e deixou-se a mistura de reação em refluxo durante 23 horas. Obteve-se um sólido castanho alaranjado, o qual foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente. Isolaram-se duas frações correspondentes a duas manchas coloridas com valores de  $R_f$  muito próximos. Por RMN de  $^1\text{H}$  verificou-se que em ambas as frações existia uma mistura da 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona desejada com a correspondente 2'-hidroxicalcona **52Aa**. A formação desta 2'-hidroxicalcona deve-se ao facto do cinamaldeído **57Aa** sofrer uma reação retroaldólica na presença de hidróxido de sódio como é mostrado no Esquema 16A. Estes resultados foram confirmados pela presença no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de uma das frações obtidas, onde a 2'-hidroxicalcona **52Aa** é o produto maioritário, de dois dupletos a  $\delta$  7,43 e 7,86 ppm correspondentes à ressonância dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respetivamente, em configuração *trans* ( $^3J_{\alpha-\beta} \sim 15$  Hz), do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado característico das (*E*)-2'-hidroxicalconas.

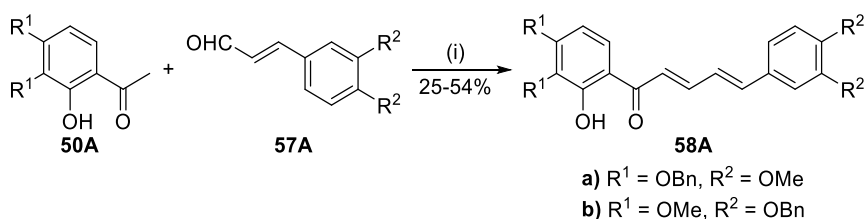


**Esquema 16A.** Reação retroaldólica do cinamaldeído **57Aa** na presença de hidróxido de sódio e consequente formação da 2'-hidroxicalcona **52Aa**.

Para evitar ou minimizar a decomposição do cinamaldeído, testou-se esta reação em condições mais suaves na presença de outra base, a bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS). Esta base tem sido usada no nosso grupo de investigação para sintetizar  $\beta$ -dicetonas através de uma condensação de Claisen entre 2'-hidroxiacetofenonas e cloretos de aroilo.<sup>81</sup> As melhores condições de reação encontradas para a preparação das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **58A** estão representadas no Esquema 17A, tendo-se obtido estes compostos em rendimentos baixos a moderados (25-54%).

Com o intuito de melhorar os rendimentos obtidos alterou-se o solvente para tolueno e aumentou-se a temperatura de reação para 90 °C, no entanto, obteve-se a 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona **58Aa** em pior rendimento (23%) e observou-se novamente a formação de benzaldeído resultante da decomposição do cinamaldeído (devido provavelmente à presença de água no meio reacional, uma vez que o tolueno poderia não estar completamente seco). Efetuando esta reação à temperatura

ambiente, obteve-se o composto **58Aa** em 51% de rendimento usando um grande excesso de cinamaldeído (aproximadamente 4 equiv). Quando se utilizou uma quantidade equimolar de 2'-hidroxiacetofenona **50Aa** e cinamaldeído **57Aa**, o rendimento de **58Aa** baixou para 19%.



Reagentes e condições: (i) LiHMDS, THF seco, temp. amb. a refluxo, 4 dias,  $\text{N}_2$

Esquema 17A

### 2.2.2. Caracterização estrutural de 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas)

As principais características dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas) são os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos dos seus sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

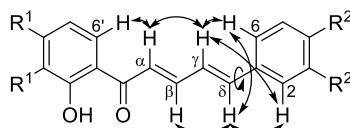
Assim, nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2'-hidroxicalconas **52A** destacam-se dois dupletos a  $\delta$  7,35-7,43 e 7,78-7,86 ppm correspondentes à ressonância dos prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respectivamente. O elevado valor da constante de acoplamento  $^3J_{\alpha-\beta} \sim 15$  Hz destes prótons confirma a configuração *trans* do sistema vinílico.

Quanto às 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **58A**, os seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  são caracterizados por:

- O próton H- $\alpha$  surge a  $\delta$  7,09-7,10 ppm como um duplete com  $^3J_{\alpha-\beta}$  14,6-14,7 Hz;
- O próton H- $\beta$  surge a  $\delta$  7,66-7,69 ppm como um duplo duplete com constantes de acoplamento  $^3J_{\beta-\alpha}$  14,6-14,7 Hz e  $^3J_{\beta-\gamma}$  10,4 Hz;
- O próton H- $\gamma$  surge a  $\delta$  6,81-6,98 ppm como um multiplete. Não foi possível calcular as constantes de acoplamento deste sinal, uma vez que nesta região do espectro surgem muitos sinais sobrepostos, o que provocou uma distorção nos desvios químicos deste sinal, afetando consequentemente as suas constantes de acoplamento;
- O próton H- $\delta$  surge a  $\delta$  7,01 ppm como um duplete com  $^3J_{\delta-\gamma}$  15,5 Hz para o derivado **58Aa** e a  $\delta$  6,84-6,97 ppm como um multiplete para o derivado **58Ab**.

A estereoquímica destes compostos **58A** foi estabelecida como *trans-s-trans* através de experiências de NOESY. Foi possível observar proximidade espacial entre os seguintes prótons: H-6' ↔ H-α ↔ H-γ ↔ H-2,6 e também H-β ↔ H-δ ↔ H-2,6 (Figura 7A).

Outra característica importante dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destas cetonas insaturadas **52A** e **58A** é um singuleto a elevados valores de frequência ( $\delta$  13,29-13,40 ppm) correspondente à ressonância do próton 2'-OH. Este próton surge a elevados valores de frequência, devido à ligação de hidrogénio intramolecular com o grupo carbonilo.



**Figura 7A.** Efeitos NOE observados no espectro de NOESY das 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **58A**.

## 2.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS

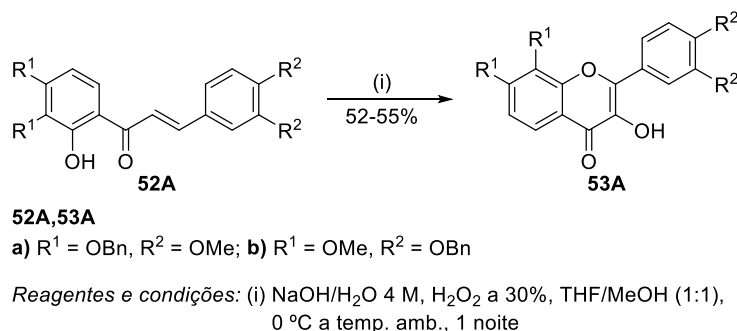
### 2.3.1. Síntese de polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas)

Os derivados polialcoxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs foram sintetizados através de uma reação de AFO, ou seja, por ciclização oxidativa das 2'-hidroxi(calconas e cinamilidenoacetofenonas) anteriormente descritas com peróxido de hidrogénio em meio alcalino.

Começou-se por encontrar as condições ideais para a síntese dos flavonóis polialcoxilados. Inicialmente aplicaram-se as condições descritas por Desideri *et al.*<sup>61</sup> na ciclização da 2'-hidroxicalcona **52Aa**. Verificou-se que usando esta metodologia, a 2'-hidroxicalcona **52Aa** era degradada no meio de reação (Tabela 4A, ensaio 1), obtendo-se o ácido 3,4-bis(benziloxi)-2-hidroxibenzóico (**61A**). Para evitar a degradação diminuiu-se o tempo de reação (Tabela 4A, ensaios 2 e 3), no entanto, após uma hora de reação, verificou-se que já havia degradação da 2'-hidroxicalcona **52Aa**. Decidiu-se então efetuar outras alterações a estas condições de reação com base nas condições descritas por Dahlén *et al.*,<sup>23</sup> nomeadamente o decréscimo da temperatura de reação e a alteração do solvente (Tabela 4A, ensaio 4). Usando estas condições obteve-se o produto desejado, o 7,8-bis(benziloxi)-3',4'-dimetoxiflavonol (**53Aa**). No entanto, o produto maioritariamente obtido nestas condições foi a correspondente 3-

hidroxiflavanona **62A** (ver Tabela 4A). Tendo estas condições como base, efetuaram-se outras experiências introduzindo variações nas condições de reação (Tabela 4A, ensaios 5 a 9), mas em todas se obteve uma mistura de **53Aa** com **62A**, ou só **62A**. Estes resultados vieram comprovar que a reação de AFO passa pela formação de 3-hidroxiflavanonas e a sua posterior oxidação a flavonol.

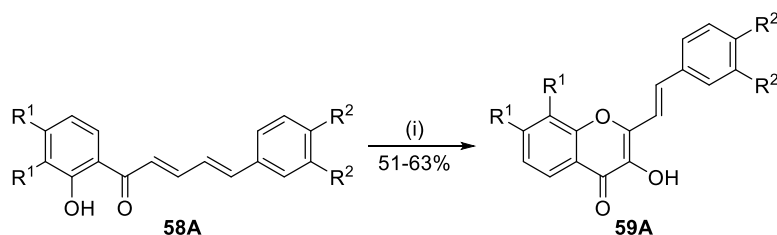
Face aos resultados obtidos, decidiu-se alterar novamente as condições de reação (Tabela 4A, ensaio 10) aumentando o número de equivalentes molares (2 → 5 equiv) e a concentração (1 → 4 M) da solução aquosa de hidróxido de sódio utilizada, tendo-se obtido apenas o flavonol **53Aa** mas continuava a existir alguma degradação. Diminuindo o tempo de reação continuou a obter-se uma mistura de **53Aa** com **62A** (Tabela 4A, ensaios 11 e 12). O problema foi solucionado diminuindo o número de equivalentes molares da solução de peróxido de hidrogénio a 30% utilizada. Assim e após estes resultados, aplicaram-se as condições de reação do ensaio 14 (Tabela 4A) às 2'-hidroxicalconas **52A**, obtendo-se os polialcoxiflavanóis **53A** em rendimentos razoáveis (52-55%) (Esquema 18A).



**Esquema 18A**

Na síntese dos derivados polialcoxilados de 3-hidroxi-2-ECs começou-se por aplicar as melhores condições encontradas para a síntese dos polialcoxiflavanóis. No entanto, sob estas condições de reação e após tentativa de purificação por TLC preparativa obteve-se a 3-hidroxi-2-EC **59Aa** impura e em baixo rendimento (25%). Face a este resultado resolveu-se testar umas condições de reação mais drásticas. Testaram-se então as condições descritas por Desideri *et al.* para a preparação das 3-hidroxi-2-ECs **47Aa-h** [hidróxido de sódio 1 M (2 equiv), peróxido de hidrogénio a 30% (25 equiv), em THF/etanol (1:1), a 90 °C].<sup>61</sup> Obteve-se o ácido benzoico **61A** resultante da degradação da 2'-hidroxycinamilidenoacetofenona **58Aa**, tal como aconteceu com os flavonóis. As melhores condições obtidas para a síntese das 3-hidroxi-2-ECs **59A** foram obtidas por combinação das duas condições anteriormente descritas. Assim, as 2'-hidroxycinamilidenoacetofenonas **58A** foram dissolvidas numa mistura de THF/metanol

(1:1) a 0 °C, à qual se adicionou uma solução de hidróxido de sódio 4 M (5 equiv) seguida de peróxido de hidrogénio a 30% (25 equiv) (Esquema 19A). Após 24 horas de reação obtiveram-se as polialcoxi-3-hidroxi-2-ECs **59A** em rendimentos moderados (51-63%). É de referir que estes compostos são muito instáveis em solução e, por conseguinte, a sua purificação revelou-se complicada, sendo conseguida por precipitação do resíduo obtido numa mistura de diclorometano/hexano (1:2).



**58A,59A**

**a)** R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = OMe; **b)** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn

Reagentes e condições: (i) NaOH/H<sub>2</sub>O 4 M, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30%, THF/MeOH (1:1), 0 °C a temp. amb., 24 h

**Esquema 19A**

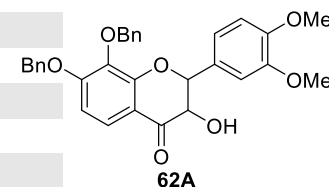
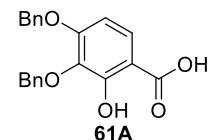
### 2.3.2. Caracterização estrutural de polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas)

A atribuição das ressonâncias de protão e carbono-13 dos derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A** foi realizada com base em experiências de RMN mono (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e bidimensional (HSQC e HMBC).

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A** (Figura 8A e Tabela 5A) são: i) a presença do sinal correspondente à ressonância do grupo 3-OH, o qual surge sobreposto com o sinal correspondente à ressonância do protão H-5' a δ 6,99 ppm no espectro de RMN de <sup>1</sup>H do derivado **53Aa**, enquanto que no caso do derivado **53Ab** este surge sob a forma de um singuleto largo a δ 6,93 ppm. No caso dos derivados **59A**, este sinal surge na região aromática (δ 7,29-7,55 ppm) sobreposto com os multipletos correspondentes à ressonância dos grupos fenilo dos grupos -(OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; e ainda ii) os sinais característicos dos protões dos grupos protetores benzilo e metilo. Assim, os quatro protões metilénicos dos grupos benzilo surgem como dois singuletos a δ 5,21-5,30 ppm. Os protões dos grupos fenilo destes grupos protetores surgem como multipletos na gama de frequências típicas dos protões aromáticos (δ 7,28-7,55 ppm). Relativamente aos protões dos dois grupos metoxilo, estes surgem também como dois singuletos a δ 3,81-4,05 ppm.

Tabela 4A. Estudos de ciclização oxidativa da 2'-hidroxicalcona **52Aa** pelo método de AFO.

Ensaio	NaOH/H <sub>2</sub> O		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (equiv)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produto(s) / $\eta$ (%)				52Aa recuperada (%)
	Conc. (M)	equiv					61A	62A	53Aa	Outros <sup>e</sup>	
1	1	2	21,5	EtOH	90	22	60 <sup>a</sup>	—	—	—	—
2	1	2	21,5	EtOH	90	5	53 <sup>a</sup>	—	—	—	—
3	1	2	21,5	EtOH	90	1	59 <sup>a</sup>	—	—	—	—
4	1	2	21,5	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>f</sup>	3,5	—	30 <sup>b</sup>	7 <sup>b</sup>	Vest.	Vest.
5	1	2	21,5	THF/MeOH (1:1)	0	3	—	26 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	Vest.	Vest.
6	1	1	11	THF/MeOH (1:1)	0	22,5	—	9 <sup>b</sup>	—	Vest.	16
7	1	2	25	THF/MeOH (1:1)	60 <sup>g</sup>	1 noite	—	<sup>c</sup>	—	—	—
8	1	2	25	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>g</sup>	22	—	<sup>c</sup>	—	—	—
9	1	2	35 <sup>i</sup>	THF/MeOH (1:1)	temp. amb.	24	—	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	—	—
10	4	5	25	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>f</sup>	1 noite	—	—	67 <sup>a</sup>	—	—
11	4	5	25	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>f</sup>	2,5	—	100 <sup>a</sup>	—	—	—
12	4	5	25	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>f</sup>	7	—	30 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	—	—
13	4	5	25	THF/MeOH (1:1)	0 <sup>h</sup>	47	—	—	67 <sup>a</sup>	—	—
14	4	5	11	THF/MeOH (1:1)	temp. amb. <sup>f</sup>	1 noite	—	—	57 <sup>a</sup>	—	—



<sup>a</sup> Rendimento bruto; <sup>b</sup> Rendimento isolado; <sup>c</sup> Não se calculou o rendimento; <sup>d</sup> Mistura dos produtos **62A** e **53Aa**; <sup>e</sup> Produtos isolados em pequenas quantidades, não permitindo a sua caracterização; <sup>f</sup> Os reagentes foram adicionados a 0 °C (banho de gelo); <sup>g</sup> Deixou-se a mistura de reação previamente a 0 °C durante 7 h; <sup>h</sup> 42 h a 0 °C, seguida de 5 h à temp. amb.; <sup>i</sup> Inicialmente adicionou-se 25 equiv de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e deixou-se a 0 °C durante 4 h. Em seguida, adicionaram-se mais duas vezes 5 equiv de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> após 4,5 e 7,5 h de reação à temp. amb..



Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados **59A** apresentam uma característica adicional que consiste na presença de dois dupletos correspondentes às ressonâncias dos prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  a  $\delta$  7,15-7,16 e 7,37-7,46 ppm, respetivamente, em configuração *trans* ( $^3J_{\alpha-\beta} \sim 16,0$  Hz).

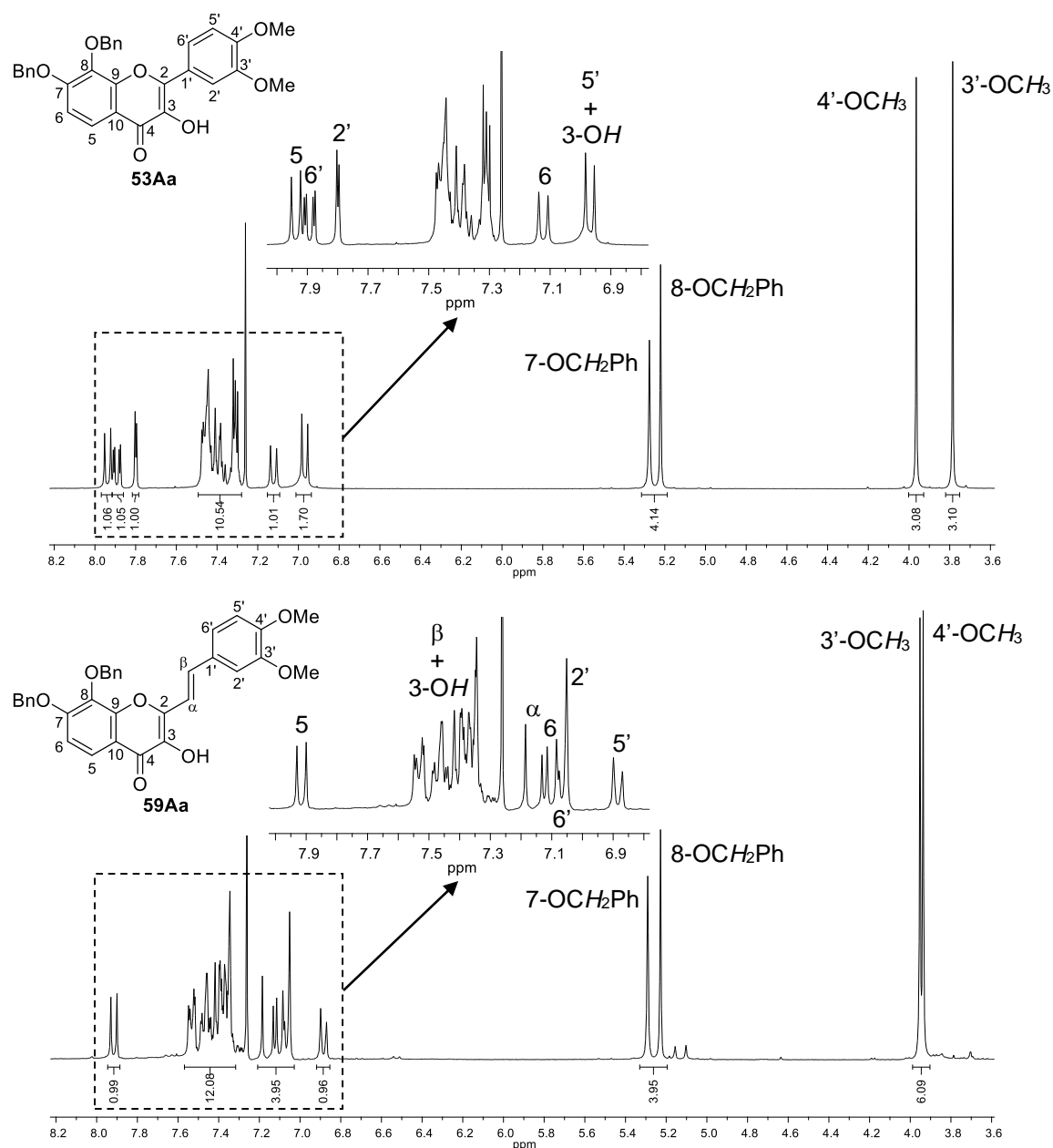
Os restantes prótons surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos e correspondem aos prótons dos anéis A e B. As ressonâncias dos prótons do anel A são:

- H-5 a  $\delta$  7,91-7,96 ppm, o qual surge como um duplete e como o mais desprotegido (com exceção do derivado **53Ab**), devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo.
- H-6 a  $\delta$  7,04-7,15 ppm que surge também como um duplete.

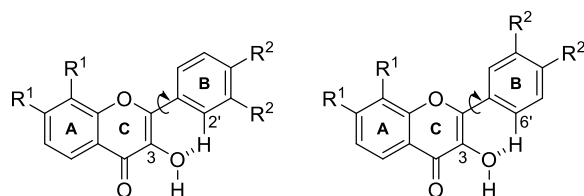
Quanto ao anel B, observam-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons:

- H-2' que surge como um duplete a  $\delta$  7,82 ppm no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do flavonol **53Aa** e a maiores valores de frequência ( $\delta$  7,99 ppm,  $\Delta\delta$  0,17 ppm) no do flavonol **53Ab**, passando a ser o próton mais desprotegido neste caso. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **59A**, este próton surge sob a forma de singuleto a valores de frequência mais baixos, ou seja, mais protegido a  $\delta$  7,05 ppm ( $\Delta\delta$  0,77 ppm) para o derivado **59Aa** e sobreposto com o sinal do clorofórmio a  $\delta$  7,26 ppm ( $\Delta\delta$  0,73 ppm) para o derivado **59Ab**;
- H-5' a  $\delta$  6,88-7,07 ppm que surge como um duplete;
- H-6' que surge como um duplo duplete com as seguintes constantes de acoplamento  $^3J_{5'-6'}$  8-9 Hz, devida ao acoplamento vicinal com H-5', e  $^4J_{2'-6'}$  2-3 Hz, devida ao acoplamento a longa distância com H-2', a  $\delta$  7,88-7,91 ppm para os flavonóis **53A** e a valores mais baixos de frequência ( $\delta$  7,07-7,16 ppm,  $\Delta\delta$  0,72-0,84 ppm) para as 3-hidroxi-2-ECs **59A**.

Em geral, os prótons H-2',6' do anel B aparecem mais desprotegidos nos flavonóis **53A** do que nas 3-hidroxi-2-ECs **59A** (Figura 8A), devido ao facto do grupo 3-hidroxilo nos flavonóis estabelecer ligações por pontes de hidrogénio com estes prótons (Figura 9A), contribuindo assim para o aumento da planaridade da molécula ao fixar a posição do anel B no mesmo plano dos anéis A e C. No caso das 3-hidroxi-2-ECs isto não se verifica devido à presença da ligação dupla  $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$ .



**Figura 8A.** Ampliações dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 7,8-bis(benziloxi)-3',4'-dimetoxiflavanol (**53Aa**) em cima e da 7,8-bis(benziloxi)-3-hidroxi-3',4'-dimetoxi-2-EC (**59Aa**) em baixo.



**Figura 9A.** Planaridade dos flavonóis devida às ligações de hidrogénio entre o grupo 3-hidroxilo e os prótons H-2',6' do anel B.

**Tabela 5A.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H dos derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A**.

Sinal \ Composto	53Aa	53Ab	59Aa	59Ab
3-OH	6,99; d <i>J</i> 8,6	6,93; s largo	7,30-7,55; m	7,29-7,52; m
H-5	7,96; d <i>J</i> 9,0	7,95; d <i>J</i> 9,1	7,91; d <i>J</i> 9,1	7,94; d <i>J</i> 9,1
H-6	7,15; d <i>J</i> 9,0	7,06; d <i>J</i> 9,1	7,10; d <i>J</i> 9,1	7,04; d <i>J</i> 9,1
H-2'	7,82; d <i>J</i> 2,0	7,99; d <i>J</i> 2,1	7,05; s	7,26; s <sup>a</sup>
H-5'	6,99; d <i>J</i> 8,6	7,07; d <i>J</i> 8,7	6,88; d <i>J</i> 8,7	6,95; d <i>J</i> 8,4
H-6'	7,91; dd <i>J</i> 2,0; 8,6	7,88; dd <i>J</i> 2,1; 8,7	7,07; dd <i>J</i> 2,7; 8,7	7,16; dd <i>J</i> 1,8; 8,4
7-OCH <sub>2</sub> Ph	5,30; s	—	5,29; s	—
8-OCH <sub>2</sub> Ph	5,24; s	—	5,23; s	—
7,8-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	7,28-7,50; m	—	7,30-7,55; m	—
3'-OCH <sub>2</sub> Ph	—	5,29; s	—	5,23; s
4'-OCH <sub>2</sub> Ph	—	5,27; s	—	5,21; s
3',4'-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	7,31-7,52; m	—	7,29-7,52; m
7-OCH <sub>3</sub>	—	4,01; s	—	4,01; s
8-OCH <sub>3</sub>	—	3,98; s	—	4,05; s
3'-OCH <sub>3</sub>	3,81; s	—	3,95; s	—
4'-OCH <sub>3</sub>	3,99; s	—	3,94; s	—
H-α	—	—	7,16; d <i>J</i> 16,0	7,15; d <i>J</i> 16,2
H-β	—	—	7,37; d <i>J</i> 16,0	7,46; d <i>J</i> 16,2

<sup>a</sup> A atribuição deste sinal só foi possível através do espectro de HSQC, uma vez que se encontra sobreposto com o sinal residual do solvente (CDCl<sub>3</sub>, δ 7,26 ppm) como é mostrado na Figura 10A.

Os sinais mais característicos dos espectros de <sup>13</sup>C dos derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A** (Tabela 6A) são a presença do sinal correspondente à ressonância do carbono do grupo carbonilo (C-4, δ 172,1-172,9 ppm), dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos metilénicos dos grupos benziloxilo a δ 70,9-75,9 ppm, e dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos dos grupos metoxilo a δ 55,8-61,6 ppm.

**Tabela 6A.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos derivados polialcoxilados de flavonóis **53A** e 3-hidroxi-2-ECs **59A**.

Sinal \ Composto	53Aa	53Ab	59Aa	59Ab
C-2	144,7	144,5	145,7	145,6
C-3	137,1	<sup>a</sup>	136,8	<sup>b</sup>
C-4	172,8	172,9	172,1	172,2
C-5	120,8	120,8	120,8	120,8
C-6	111,7	110,0	111,6	109,8
C-7	155,7	156,4	155,8	156,5
C-8	136,2	<sup>a</sup>	136,2	136,7
C-9	150,0	149,6	149,8	149,5
C-10	115,9	115,6	116,7	116,4
C- $\alpha$	—	—	113,5	114,2
C- $\beta$	—	—	134,3	134,0
C-1'	124,0	124,4	129,0	129,6
C-2'	110,3	113,9	109,2	113,3
C-3'	148,9	148,5	149,3	149,2
C-4'	150,6	150,4	150,3	150,3
C-5'	110,9	114,1	111,1	114,5
C-6'	121,6	121,7	121,8	122,3
<b>Grupos protetores</b>				
7-OCH <sub>3</sub>	—	56,5	—	56,5
8-OCH <sub>3</sub>	—	61,5	—	61,6
3'-OCH <sub>3</sub>	55,8	—	56,0	—
4'-OCH <sub>3</sub>	56,0	—	—	—
7-OCH <sub>2</sub> Ph	71,4	—	71,4	—
8-OCH <sub>2</sub> Ph	75,7	—	75,9	—
C-1 de 7-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	136,0	—	136,1	—
C-1 de 8-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	137,2	—	137,2	—
C-2,6 de 7-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	127,4	—	127,4	—
C-2,6 de 8-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	128,8	—	128,43	—
C-3,5 de 7,8-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	128,3; 128,43	—	128,5; 128,8	—
C-4 de 7,8-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	128,37	—	128,3; 128,37	—
3'-OCH <sub>2</sub> Ph	—	71,2	—	71,5
4'-OCH <sub>2</sub> Ph	—	70,9	—	71,1
C-1 de 3',4'-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	<sup>a</sup>	—	<sup>b</sup>
C-2,6 de 3'-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	127,1; 127,4	—	127,5
C-2,6 de 4'-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	—	—	127,2
C-3,5 de 3',4'-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	128,5; 128,6	—	128,6
C-4 de 3',4'-(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	127,89; 127,94	—	127,9; 128,0

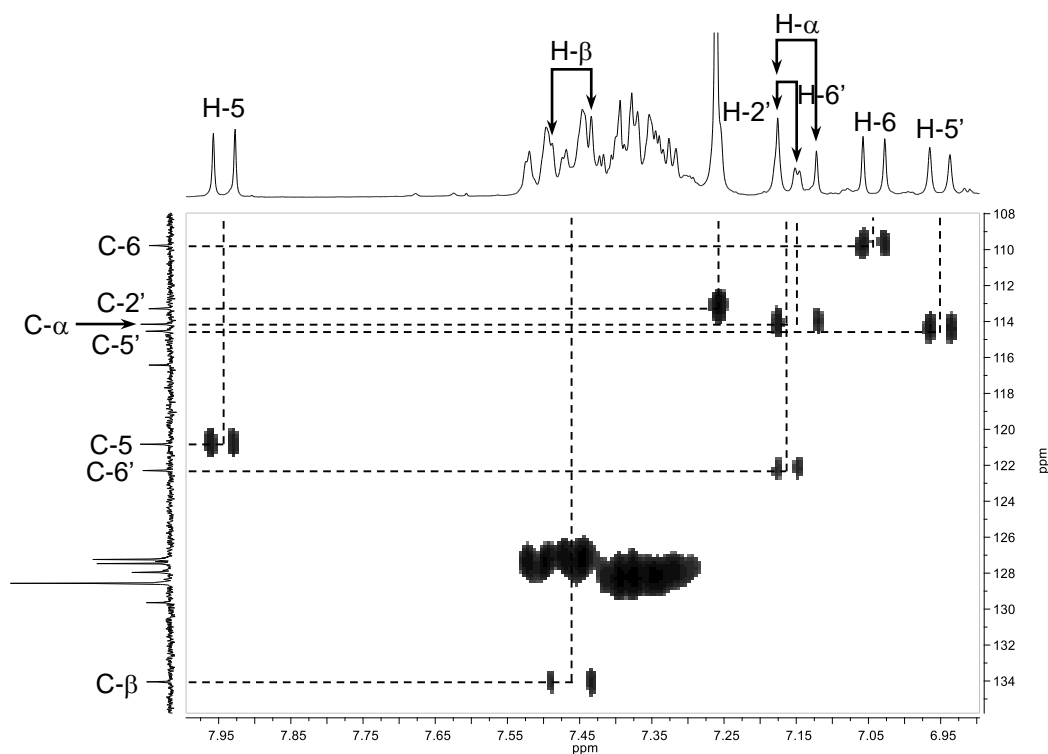
<sup>a</sup>  $\delta$  136,7; 136,8; 136,9 ou 137,1 ppm; <sup>b</sup>  $\delta$  136,89; 136,92 ou 137,0 ppm.

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ) foi possível assinalar inequivocamente os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos vinílicos C- $\alpha$  e C- $\beta$  dos derivados **59A** a  $\delta$  113,5-114,2 e 134,0-134,3 ppm, respetivamente, assim como dos carbonos ligados diretamente a hidrogénios dos anéis A e B (Figura 10A). Assim, no anel A foi possível assinalar os sinais correspondentes às ressonâncias dos seguintes carbonos:

- C-5 e C-6 a  $\delta$  120,8 e 109,8-111,7 ppm, respetivamente.

Relativamente ao anel B foi possível assinalar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos:

- C-2', C-5' e C-6' a  $\delta$  109,2-113,9; 110,9-114,5 e 121,6-122,3 ppm, respetivamente.



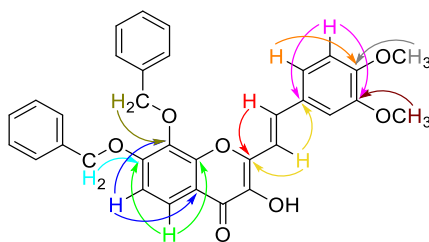
**Figura 10A.** Ampliação do espectro de HSQC da 3',4'-bis(benziloxi)-3-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-EC (**59Ab**).

A identificação dos restantes sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi efetuada recorrendo à análise dos espectros de HMBC ( $^2J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ). Assim, analisando as conexividades observadas nos espectros de HMBC dos derivados **53A** e **59A** foi possível assinalar os carbonos não protonados (Figura 11A):

- C-2 a  $\delta$  144,5-145,7 ppm através da conexão com o protão H-2' no caso dos flavonóis **53A**, e com os protões H- $\alpha$  e H- $\beta$  no caso das 3-hidroxi-2-ECs **59A**;
- C-7 a  $\delta$  155,7-156,5 ppm através das conexividades com os protões H-5 e os protões do grupo protetor da posição 7 ( $\text{OCH}_3$  ou  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ );
- C-8 a  $\delta$  136,2-136,7 ppm através da conexão com o protão H-6 e os protões do grupo protetor da posição 8 ( $\text{OCH}_3$  ou  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ );
- C-9 a  $\delta$  149,5-150,0 ppm através da conexão com o protão H-5;
- C-10 a  $\delta$  115,6-116,7 ppm através da conexão com o protão H-6;
- C-1' a  $\delta$  124,0-129,6 ppm através da conexão com o protão H-5' no caso dos flavonóis **53A** e com os protões H-5' e H- $\alpha$  no caso das 3-hidroxi-2-ECs **59A**;

- C-3' a  $\delta$  148,5-149,3 ppm através das conexões com os prótons H-2', H-5' e os prótons do grupo protetor da posição 3' ( $\text{OCH}_3$  ou  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ );
- C-4' a  $\delta$  150,3-150,6 ppm através das conexões com os prótons H-2', H-5', H-6' e os prótons do grupo protetor da posição 4' ( $\text{OCH}_3$  ou  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).

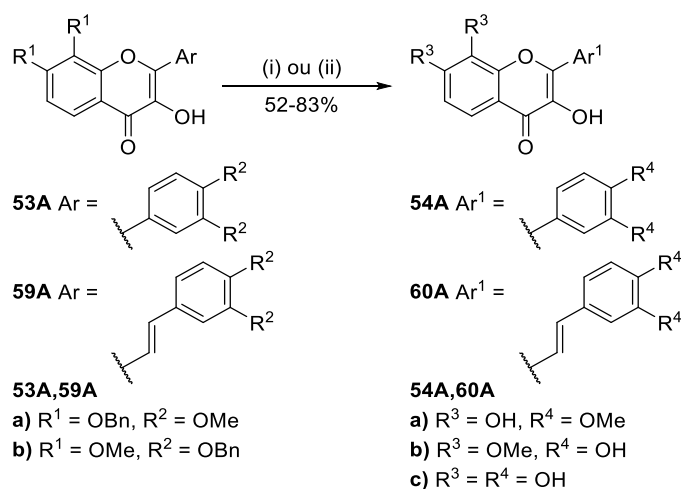
Relativamente ao carbono C-3, era de esperar a correlação do sinal deste carbono e o do próton 3-OH. No entanto, isso não aconteceu e o assinalamento deste carbono foi efetuado com base no desvio químico ( $\delta$  136,5-137,3 ppm) observado na caracterização dos derivados poli-hidroxilados **54A** e **60A**.



**Figura 11A.** Representação das principais conexões observadas no espectro de HMBC da 7,8-bis(benzoyloxy)-3-hidroxi-3',4'-dimetoxi-2-EC (**59Aa**).

### 2.3.3. Clivagem dos grupos protetores: síntese de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas

Finalmente, para obter os derivados poli-hidroxilados de flavonóis **54A** e 3-hidroxi-2-ECs **60A** pretendidos foi necessário clivar os grupos benzilo e/ou metilo dos polialcoxi(flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs) anteriormente descritos (Esquema 20A).



*Reagentes e condições:* (i) HCl (37%)/AcOH glacial (1:19) ou (1:9), refluxo, 5 h a 1 noite;  
 (ii)  $\text{BBr}_3$ , DCM seco (destilado no momento),  $-78^\circ\text{C}$  a temp. amb., 48 h,  $\text{N}_2$

**Esquema 20A**

Para clivar seletivamente os grupos benzilo e manter os grupos metilo usou-se uma metodologia descrita na literatura,<sup>65</sup> a qual consistiu em refluxar os derivados polialcoxilados **53A** e **59A** numa mistura de ácido clorídrico (37%) e ácido acético glacial [Esquema 20A (i)]. Estas condições foram adaptadas a cada derivado polialcoxilado de maneira a conseguir os derivados *o*-di-hidroxilados nos anéis A ou B nos melhores rendimentos possíveis (Tabela 7A).

**Tabela 7A.** Condições de reação e rendimentos obtidos na preparação dos derivados *o*-di-hidroxilados **54Aa,b** e **60Aa,b**.

Derivado <i>o</i> -di-hidroxilado	HCl (37%)/AcOH	Tempo	$\eta$ (%)
<b>54Aa</b>	1:9	5 h	72
<b>54Ab</b>	1:19	6,5 h	70
<b>60Aa</b>	1:9	1 noite	83
<b>60Ab</b>	1:9	1 noite	52

O tribrometo de boro em diclorometano seco (destilado no momento) foi usado como agente desprotetor para a clivagem simultânea de ambos os grupos benzilo e metilo dos derivados **53Ab** e **59Aa** [Esquema 20A (ii)],<sup>65</sup> obtendo-se o 7,8,3',4'-tetra-hidroxiflavanol (**54Ac**) e a 3,7,8,3',4'-penta-hidroxi-2-EC (**60Ac**), respetivamente, com duas unidades do tipo catecol nos anéis A e B em rendimentos razoáveis a bons (55 e 77%, respetivamente).

#### 2.3.4. Caracterização estrutural de flavonóis e 3-hidroxi-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas

Os aspetos mais relevantes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados poli-hidroxilados de flavonóis **54A** e 3-hidroxi-2-ECs **60A** são a presença dos sinais em forma de singletos a elevados valores de frequência correspondentes às ressonâncias dos grupos hidroxilo e no caso dos derivados *o*-di-hidroxilados **54Aa,b** e **60Aa,b**, a presença dos sinais também em forma de singletos correspondentes aos grupos metoxilo. Como exemplo elucidativo apresenta-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 7,8,3',4'-tetra-hidroxiflavanol (**54Ac**) e os respetivos assinalamentos (Figura 12A).

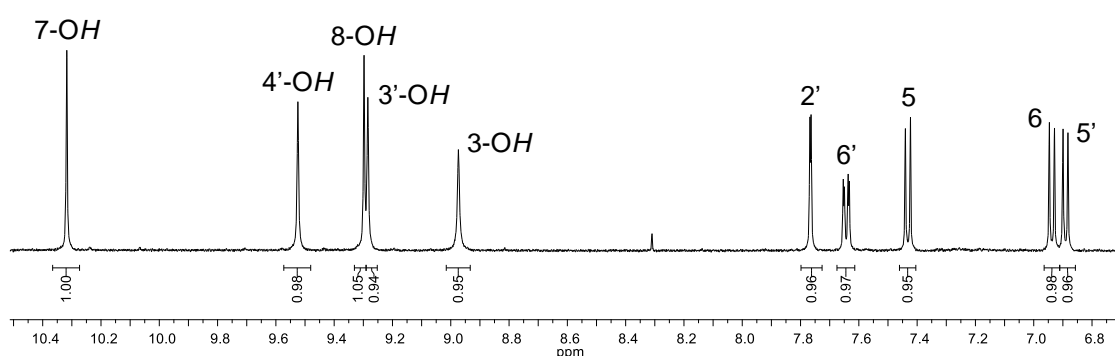
A frequência dos sinais dos grupos hidroxilo varia com a sua posição no esqueleto dos derivados **54A** e **60A** (Tabela 8A), observando-se as ressonâncias dos prótons:

- 3-OH, comum aos seis derivados **54Aa-c** e **60Aa-c**, a  $\delta$  8,97-9,40 ppm;
- 7-OH e 8-OH, comuns aos derivados **54Aa,c** e **60Aa,c**, a  $\delta$  10,11-10,32 e 9,17-9,40 ppm, respetivamente. O próton 7-OH surge mais desprotegido, devido ao efeito

mesomérico desprotetor do grupo carbonilo que se faz sentir em C-7 e que afeta indiretamente este protão;

- 3'-OH e 4'-OH, comuns aos derivados **54Ab,c** e **60Ab,c**, a  $\delta$  9,13-9,37 e 9,40-9,55 ppm, respetivamente. No anel B, o protão 4'-OH encontra-se mais desprotegido, mais uma vez pelo efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo que se faz sentir em C-4' afetando indiretamente este protão.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões dos grupos metoxilo dos derivados *o*-di-hidroxilados **54Aa,b** e **60Aa,b** surgem na sua zona característica a  $\delta$  3,81-3,97 ppm.



**Figura 12A.** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 7,8,3',4'-tetra-hidroxiflavonol (**54Ac**).

**Tabela 8A.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos protões dos grupos hidroxilo nos derivados poli-hidroxilados de flavonóis **54A** e 3-hidroxi-2-ECs **60A**.

Composto	54Aa	54Ab	54Ac	60Aa	60Ab	60Ac <sup>a</sup>
Sinal						
3-OH	9,14	9,20	8,97	9,23	9,37	9,40
7-OH	10,20	—	10,32	10,16	—	10,11
8-OH	9,34	—	9,30	9,40	—	9,17
3'-OH	—	9,37	9,28	—	9,22	9,13
4'-OH	—	9,55	9,52	—	9,48	9,40

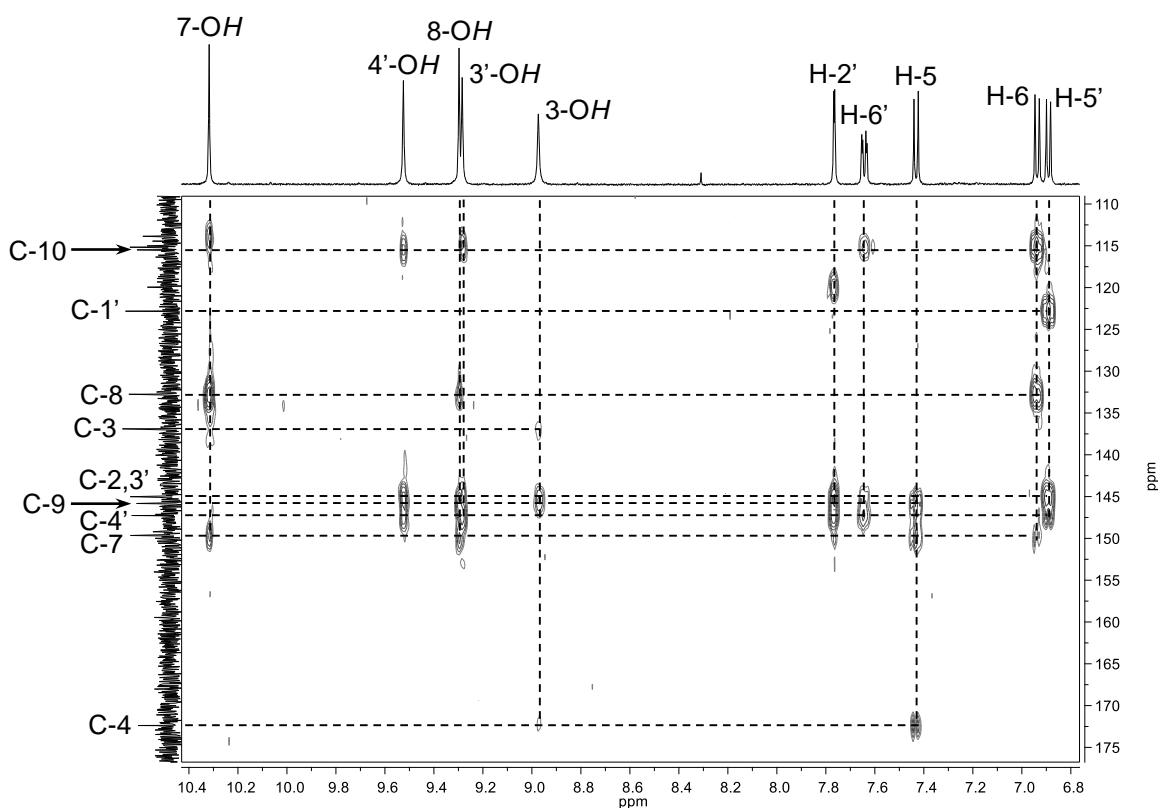
<sup>a</sup> A atribuição dos sinais correspondentes à ressonância dos grupos hidroxilo no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste derivado foi feita por analogia com os outros derivados poli-hidroxilados do tipo 2-EC, uma vez que no seu espectro de HMBC não são visíveis as conetividades dos protões hidroxilo.

A análise dos espectros de HMBC destes compostos permitiu a atribuição dos carbonos não protonados e consequentemente fazer a distinção entre os vários grupos hidroxilo nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . Exemplificando com as conetividades observadas no espectro de HMBC do 7,8,3',4'-tetra-hidroxiflavonol (**54Ac**) (Figura 13A), assinalaram-se os seguintes carbonos:

- C-2 a  $\delta$  145,0 ppm através das conetividades com os protões 3-OH, H-2' e H-6';
- C-3 a  $\delta$  136,9 ppm através da conetividade com o protão 3-OH;



- C-7 a  $\delta$  149,7 ppm através das conexões com os prótons H-5, H-6, 7-OH e 8-OH;
- C-8 a  $\delta$  132,8 ppm através das conexões com os prótons H-6, 7-OH e 8-OH;
- C-9 a  $\delta$  145,8 ppm através das conexões com os prótons H-5 e 8-OH;
- C-10 a  $\delta$  115,2 ppm através da conexão com o próton H-6;
- C-1' a  $\delta$  122,8 ppm através da conexão com o próton H-5';
- C-3' a  $\delta$  145,0 ppm através das conexões com os prótons H-2', 3'-OH, 4'-OH e H-5';
- C-4' a  $\delta$  147,3 ppm através das conexões com os prótons H-2', 3'-OH, 4'-OH, H-5' e H-6'.



**Figura 13A.** Ampliação do espectro de HMBC do 7,8,3',4'-tetra-hidroxi-flavonol (54Ac).



## Capítulo 3

---

# **AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE FLAVONÓIS E 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS**



No presente capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos nos estudos da avaliação *in vitro*, em sistemas não celulares, da capacidade de captação de ERO e ERA, relevantes do ponto de vista fisiológico, pelos derivados poli-hidroxilados de flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs sintetizados. Este *screening* preliminar permitir-nos-á concluir quais os compostos mais promissores como potenciais agentes antioxidantes. Este trabalho foi realizado no grupo de investigação da Doutora Eduarda Fernandes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, o qual tem sido responsável pelos vários estudos de atividade antioxidante de diferentes famílias de compostos polifenólicos sintetizados pelo nosso grupo de investigação.<sup>65,66,68,69</sup>

### 3.1. ATIVIDADE CAPTADORA DO RADICAL ANIÃO SUPERÓXIDO

Este estudo começou pela avaliação da atividade captadora do radical anião superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) (Tabela 9A). Neste teste, a redução do azul de nitrotetrazólio (NBT) pelo  $O_2^{\cdot-}$  foi impedida por todos os flavonóis, com valores de  $IC_{50}$  a variar de 19 a 58  $\mu M$ . Os derivados **54Aa** e **54Ac** foram os flavonóis mais ativos ( $IC_{50}$   $21 \pm 2$  e  $19 \pm 1$   $\mu M$ , respetivamente) comparativamente com o derivado **54Ab** ( $IC_{50}$   $58 \pm 5$   $\mu M$ ) e a quercetina ( $IC_{50}$   $67 \pm 7$   $\mu M$ ), usada como controlo positivo.

Relativamente às 3-hidroxi-2-ECs testadas, os resultados obtidos foram semelhantes aos dos flavonóis. Assim, o derivado **60Ac** foi o mais ativo para este teste apresentando um valor de  $IC_{50}$  de  $30 \pm 1$   $\mu M$ , seguido do derivado **60Aa** ( $IC_{50}$   $35 \pm 2$   $\mu M$ ) e por fim do derivado **60Ab**, o qual causou 49% de inibição da absorvância à concentração máxima (100  $\mu M$ ). Comparando estes resultados com a atividade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  apresentada pelas correspondentes 2-ECs **63Aa-c** ( $IC_{50}$  17,8-26,0  $\mu M$ ), as quais foram testadas anteriormente por Gomes *et al.*<sup>65</sup> e cuja única diferença estrutural é a ausência do grupo 3-hidroxilo, verificou-se que a presença deste grupo funcional não foi vantajosa neste caso específico.

Em geral, pode-se concluir que a presença de uma unidade catecol no anel A (derivados **54Aa** e **60Aa**) tem um papel importante na atividade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  comparativamente com a presença desta unidade no anel B (derivados **54Ab** e **60Ab**), no qual a presença de grupos metoxilo ou hidroxilo nas posições 3',4' mostrou ser indiferente. Adicionalmente, a presença do grupo estirilo nas 3-hidroxi-2-ECs não foi relevante para a capacidade captadora desta ERO.

### 3.2. ATIVIDADE CAPTADORA DE PERÓXIDO DE HIDROGÉNIO

Nenhum dos compostos testados mostrou atividade captadora de peróxido de hidrogénio à concentração máxima testada (1000  $\mu\text{M}$ ) (Tabela 9A). No entanto, seria de esperar que pelo menos as 3-hidroxi-2-ECs **60Aa-c** apresentassem algum efeito captador de peróxido de hidrogénio, uma vez que as correspondentes 2-ECs **63Aa-c** foram ativas na captação desta ERO. Pode-se então concluir que a presença do grupo 3-hidroxilo no anel C das 2-ECs não é relevante para a capacidade captadora de peróxido de hidrogénio.

### 3.3. ATIVIDADE CAPTADORA DE ÁCIDO HIPOCLOROSO

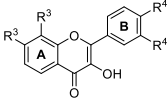
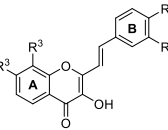
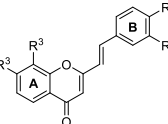
No que respeita à atividade captadora de ácido hipocloroso (Tabela 9A), entre os flavonóis testados, o derivado **54Ac** foi o mais ativo ( $\text{IC}_{50}$   $2,4 \pm 0,3 \mu\text{M}$ ), mostrando que a presença de duas unidades catecol nos anéis A e B foi muito favorável para a atividade captadora desta ERO. Em particular, a presença de uma unidade catecol no anel B, uma vez que entre os derivados *o*-di-hidroxilados, o derivado **54Ab** ( $\text{IC}_{50}$   $3,3 \pm 0,3 \mu\text{M}$ ) foi mais ativo do que o derivado **54Aa** ( $\text{IC}_{50}$   $6,3 \pm 0,7 \mu\text{M}$ ).

As 3-hidroxi-2-ECs testadas foram muito mais ativas do que os flavonóis, revelando a importância do grupo estirilo para a atividade captadora de ácido hipocloroso. Contrariamente ao observado para os flavonóis, os derivados *o*-di-hidroxilados **60Aa** e **60Ab** ( $\text{IC}_{50}$   $0,91 \pm 0,09$  e  $0,82 \pm 0,07 \mu\text{M}$ , respetivamente) foram mais ativos do que o derivado poli-hidroxilado **60Ac** ( $\text{IC}_{50}$   $1,42 \pm 0,09 \mu\text{M}$ ). Mais uma vez, a presença de uma unidade catecol no anel B parece ser ligeiramente mais favorável para a atividade captadora desta ERO. Adicionalmente, comparando os nossos resultados com aqueles anteriormente reportados para as 2-ECs **63Aa-c**,<sup>65</sup> pode concluir-se que a presença do grupo hidroxilo na posição 3 do anel C é muito favorável para a capacidade captadora de ácido hipocloroso das 3-hidroxi-2-ECs testadas.

### 3.4. ATIVIDADE CAPTADORA DE OXIGÉNIO SINGULETO

Em geral, todos os compostos testados mostraram ser potentes captadores de oxigénio singuleto dependente da concentração, sendo eficientes na gama dos micromolar (Tabela 9A). As 3-hidroxi-2-ECs foram mais eficientes na captação de  $^1\text{O}_2$  do que os flavonóis, demonstrando que a ligação dupla  $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$  do grupo estirilo é um possível alvo adicional para esta ERO através de reações de cicloadição [2+2] e [4+2].<sup>82,83</sup> Tendo em consideração os baixos valores de  $\text{IC}_{50}$  (1,0-1,2  $\mu\text{M}$ ) apresentados pelos compostos **60Aa-c** quando comparados com os valores de  $\text{IC}_{50}$  (4,69-9,95  $\mu\text{M}$ ) das 2-ECs **63Aa-c**,<sup>65</sup> conclui-se que a presença do grupo 3-hidroxilo do anel C é crucial para o efeito captador de oxigénio singuleto destes compostos. Estes resultados estão de acordo com o reportado na literatura por Tournaire *et al.*, os quais concluíram que a reatividade química dos flavonoides com o  $^1\text{O}_2$  é em grande parte controlada pela estrutura do anel C, nomeadamente pela ligação dupla  $\text{C}2=\text{C}3$  e pelo grupo 3-OH.<sup>83</sup> Estes autores verificaram que as moléculas que não continham um grupo hidroxilo na posição 3 reagiam mais lentamente com o oxigénio singuleto do que o correspondente flavonol, e que na ausência de um substituinte nesta posição a diferença é ainda mais pronunciada. Relativamente aos flavonóis **54Aa-c**, o derivado mais ativo foi o **54Ab** ( $\text{IC}_{50}$  1,3  $\pm$  0,2  $\mu\text{M}$ ), seguido do **54Aa** ( $\text{IC}_{50}$  2,4  $\pm$  0,3  $\mu\text{M}$ ) e por fim, do derivado poli-hidroxilado **54Ac** ( $\text{IC}_{50}$  4,2  $\pm$  0,1  $\mu\text{M}$ ). Neste caso, podemos afirmar que a presença de uma unidade catecol no anel B é muito relevante para o efeito captador de  $^1\text{O}_2$  dos flavonóis, visto que o derivado **54Ab** foi mais eficiente do que o derivado **54Aa**, apresentando inclusive um valor de  $\text{IC}_{50}$  similar ao da quercetina ( $\text{IC}_{50}$  1,3  $\pm$  0,1  $\mu\text{M}$ ).

**Tabela 9A.** Atividade captadora de radical anião superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), ácido hipocloroso ( $HOCl$ ) e oxigénio singuleto ( $^1O_2$ ) ( $IC_{50}$ , média  $\pm$  erro padrão).

Composto	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	HOCl	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	
			IC <sub>50</sub> (μM ± erro padrão)				
Flavonóis							
54Aa		OH	OMe	21 ± 2	NA <sup>1000</sup> μM	6,3 ± 0,7	2,4 ± 0,3
54Ab		OMe	OH	58 ± 5	NA <sup>1000</sup> μM	3,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2
54Ac		OH	OH	19 ± 1	NA <sup>1000</sup> μM	2,4 ± 0,3	4,2 ± 0,1
3-Hidroxi-2-ECs							
60Aa		OH	OMe	35 ± 2	NA <sup>1000</sup> μM	0,91 ± 0,09	1,0 ± 0,1
60Ab		OMe	OH	49%* <sup>100</sup> μM	NA <sup>1000</sup> μM	0,82 ± 0,07	1,2 ± 0,2
60Ac		OH	OH	30 ± 1	NA <sup>1000</sup> μM	1,42 ± 0,09	1,0 ± 0,2
Controlo positivo							
Quercetina			67 ± 7	NA <sup>1000</sup> μM	0,8 ± 0,6	1,3 ± 0,1	
2-ECs (dados da lit.) <sup>65</sup>							
63Aa		OH	OMe	26,0 ± 3,8	31%* <sup>1000</sup> μM	47%* <sup>200</sup> μM	9,95 ± 2,27
63Ab		OMe	OH	20,8 ± 3,2	701,9 ± 58,2	4,67 ± 0,64	7,97 ± 1,38
63Ac		OH	OH	17,8 ± 3,8	799,3 ± 60,9	67,2 ± 11,2	4,69 ± 0,64

NA Nenhuma atividade encontrada até à concentração máxima testada (superior à linha); \* Efeito captador (média em %) à concentração máxima testada (superior à linha).

### 3.5. ATIVIDADE CAPTADORA DO RADICAL PEROXILO

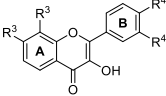
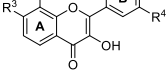
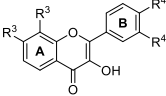
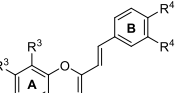
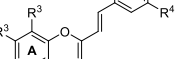
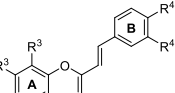
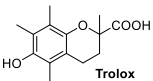
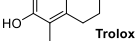
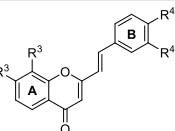
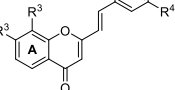
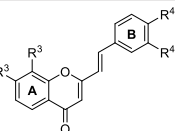
Outra ERO relevante é o radical peroxilo ( $ROO^{\cdot}$ ). Os resultados do teste de Capacidade de Absorção de Radicais de Oxigénio (ORAC) estão apresentados na Tabela 10A. Todos os compostos testados foram capazes de atrasar a perda de fluorescência ao impedir a oxidação da fluoresceína pelo  $ROO^{\cdot}$ , de um modo dependente da concentração. No entanto, os compostos testados foram menos eficientes do que o trolox, um análogo da vitamina E solúvel em água usado como padrão.

Neste teste, os flavonóis foram ligeiramente mais eficientes do que as 3-hidroxi-2-ECs, sendo o derivado **54Ab** o mais eficiente (0,71  $\pm$  0,05  $\mu M$ ), seguido pelo **54Ac** (0,63  $\pm$  0,04  $\mu M$ ) e por fim, o **54Aa** (0,33  $\pm$  0,04  $\mu M$ ). Pode-se então afirmar que a presença de uma unidade catecol no anel B parece ser relevante para a atividade captadora de  $ROO^{\cdot}$  destes compostos. De facto, tem sido reportado que a presença de uma unidade catecol no anel B desempenha um papel essencial na atividade captadora de  $ROO^{\cdot}$  dos compostos fenólicos, sendo, por conseguinte, inibidores eficientes da peroxidação lípica.<sup>84</sup>



Por seu lado, entre as 3-hidroxi-2-ECs testadas, o derivado **60Ac** foi o mais eficiente, mostrando que neste caso a presença de duas unidades catecol nos anéis A e B foi mais vantajosa. No entanto, comparativamente com as 2-ECs **63Aa-c**,<sup>65</sup> os resultados demonstram que a presença do grupo 3-hidroxilo não foi uma mais-valia neste caso específico.

**Tabela 10A.** Atividade captadora do radical peróxido (ROO<sup>•</sup>) expressa em valores ORAC (média ± erro padrão).

Composto	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	ORAC <sub>ROO•</sub> ± erro padrão (μM de equivalentes trolox / μM de composto)	
Flavonóis				
54Aa		OH	OMe	0,33 ± 0,04
54Ab		OMe	OH	0,71 ± 0,05
54Ac		OH	OH	0,63 ± 0,04
3-Hidroxi-2-ECs				
60Aa		OH	OMe	0,23 ± 0,02
60Ab		OMe	OH	0,47 ± 0,03
60Ac		OH	OH	0,66 ± 0,02
Controlos positivos				
Quercetina				0,49 ± 0,09
Trolox				1
2-ECs (dados da lit.) <sup>65</sup>				
63Aa		OH	OMe	1,40 ± 0,08
63Ab		OMe	OH	2,74 ± 0,12
63Ac		OH	OH	2,58 ± 0,13

### 3.6. ATIVIDADE CAPTADORA DE ÓXIDO NÍTRICO

Todos os compostos testados foram eficientes ao inibir a oxidação da 4,5-diaminofluoresceína (DAF-2) induzida pelo óxido nítrico como é mostrado pelos baixos valores de IC<sub>50</sub> na gama dos nanomolares. Os resultados apresentados na Tabela 11A mostram que entre os compostos testados, a quercetina, o controlo positivo, foi o composto menos ativo (IC<sub>50</sub> 1,3 ± 0,1 μM). No entanto, os flavonóis **54Aa-c** foram sem dúvida os compostos com melhor efeito captador de óxido nítrico, sugerindo que o grupo estirilo não é vantajoso neste caso. Tendo em consideração que os derivados *o*-di-hidroxilados **54Aa,b** foram mais eficientes do que o derivado poli-hidroxilado **54Ac** e

que os seus valores de  $IC_{50}$  foram estatisticamente iguais ( $IC_{50}$   $0,055 \pm 0,004$  e  $0,058 \pm 0,008$   $\mu M$ , respetivamente), é possível concluir que a presença de uma unidade catecol no anel A ou no anel B é de extrema importância para a eficácia do efeito captador de óxido nítrico dos flavonóis.

Contrariamente ao obtido para os flavonóis, o derivado poli-hidroxilado de 3-hidroxi-2-EC **60Ac** foi o mais eficiente ( $IC_{50}$   $0,67 \pm 0,08$   $\mu M$ ) e entre os derivados *o*-di-hidroxilados **60Aa,b**, o **60Ab** ( $IC_{50}$   $0,83 \pm 0,08$   $\mu M$ ) foi mais ativo do que o **60Aa** ( $IC_{50}$   $1,0 \pm 0,1$   $\mu M$ ), mostrando que a presença de uma unidade catecol no anel B foi mais vantajosa do que a presença da mesma no anel A. Comparando os nossos resultados obtidos para as 3-hidroxi-2-ECs **60Aa-c** com as 2-ECs **63Aa-c**,<sup>65</sup> verificou-se que não houve uma melhoria na atividade captadora de óxido nítrico pela introdução de um grupo 3-hidroxilo no anel C.

### 3.7. ATIVIDADE CAPTADORA DO ANIÃO PEROXINITRITO

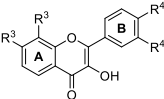
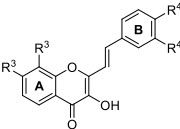
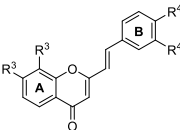
O teste de captação do anião peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) foi efetuado na ausência e na presença de bicarbonato de sódio 25 mM de maneira a simular as concentrações de dióxido de carbono fisiológicas.

Em geral, todos os compostos testados foram mais eficientes na ausência de bicarbonato de sódio (Tabela 11A). A 3-hidroxi-2-EC **60Ac** ( $IC_{50}$   $0,29 \pm 0,02$   $\mu M$ ) foi o captador do anião peroxinitrito mais potente, permitindo concluir que o grupo estirilo contribui para o seu efeito captador, visto que o seu correspondente flavonol **54Ac** ( $IC_{50}$   $0,91 \pm 0,09$   $\mu M$ ) foi três vezes menos potente. No entanto, esta diferença foi atenuada na presença de bicarbonato de sódio (**60Ac** –  $0,98 \pm 0,09$   $\mu M$ ; **54Ac** –  $0,93 \pm 0,09$   $\mu M$ ). A segunda conclusão que se pode retirar deste resultado é que a presença das duas unidades catecol nos anéis A e B é muito favorável para a capacidade captadora de  $ONOO^-$  das 3-hidroxi-2-ECs, na medida em que os derivados *o*-di-hidroxilados **60Aa,b** foram menos eficientes do que o derivado poli-hidroxilado **60Ac** na ausência e na presença de bicarbonato de sódio. Comparativamente com as 2-ECs **63Aa-c**,<sup>65</sup> em geral, podemos afirmar que a presença do grupo 3-hidroxilo foi vantajosa para a capacidade de captação de  $ONOO^-$  das 3-hidroxi-2-ECs, visto que os valores de  $IC_{50}$  [ $0,29 \pm 0,02$   $\mu M$  (sem  $NaHCO_3$ ) e  $0,98 \pm 0,09$   $\mu M$  (com  $NaHCO_3$ )] apresentados pelo derivado **60Ac** foram mais baixos do que os valores de  $IC_{50}$  [ $0,85 \pm 0,13$   $\mu M$  (sem

NaHCO<sub>3</sub>) e  $1,59 \pm 0,05 \mu\text{M}$  (com NaHCO<sub>3</sub>)] apresentados pela correspondente 2-EC **63Ac**.

Entre os flavonóis testados, o derivado **54Ab** (IC<sub>50</sub>  $0,59 \pm 0,06 \mu\text{M}$ ) foi o captador de ONOO<sup>-</sup> mais ativo na ausência de bicarbonato de sódio, enquanto na presença de bicarbonato de sódio, o derivado **54Ac** foi ligeiramente mais eficiente do que o derivado **54Ab**, apresentando valores de IC<sub>50</sub> muito próximos ( $0,93 \pm 0,08$  e  $1,03 \pm 0,04 \mu\text{M}$ , respetivamente). Assim, pode concluir-se que a presença de uma unidade catecol no anel B é mais vantajosa para a capacidade captadora de ONOO<sup>-</sup> dos flavonóis, uma vez que na ausência e na presença de bicarbonato de sódio o derivado **54Aa** foi o menos eficiente.

**Tabela 11A.** Atividade captadora de óxido nítrico (<sup>•</sup>NO) e anião peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>) (na presença ou ausência de bicarbonato de sódio 25 mM) (IC<sub>50</sub>, média  $\pm$  erro padrão).

Composto	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	•NO	ONOO <sup>-</sup>	ONOO <sup>-</sup>	
				sem NaHCO <sub>3</sub>	com NaHCO <sub>3</sub>	
			IC <sub>50</sub> (μM ± erro padrão)			
Flavonóis						
54Aa		OH	OMe	0,055 ± 0,004	0,71 ± 0,07	2,5 ± 0,3
54Ab		OMe	OH	0,058 ± 0,008	0,59 ± 0,06	1,03 ± 0,04
54Ac		OH	OH	0,12 ± 0,02	0,91 ± 0,09	0,93 ± 0,08
3-Hidroxi-2-ECs						
60Aa		OH	OMe	1,0 ± 0,1	0,57 ± 0,02	NA <sup>5</sup> μM
60Ab		OMe	OH	0,83 ± 0,08	0,57 ± 0,02	1,3 ± 0,3
60Ac		OH	OH	0,67 ± 0,08	0,29 ± 0,02	0,98 ± 0,09
Controlo positivo						
Quercetina				1,3 ± 0,1	0,76 ± 0,06	1,1 ± 0,1
2-ECs (dados da lit.) <sup>65</sup>						
63Aa		OH	OMe	0,254 ± 0,012	0,59 ± 0,08	2,08 ± 0,16
63Ab		OMe	OH	0,368 ± 0,039	1,21 ± 0,14	0,93 ± 0,21
63Ac		OH	OH	0,193 ± 0,025	0,85 ± 0,13	1,59 ± 0,05

<sup>NA</sup> Nenhuma atividade encontrada até à concentração máxima testada (superior à linha).



## Capítulo 4

---

### CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS



## 4.1. CONCLUSÕES

Os derivados poli-hidroxilados de flavonóis **54A** e 3-hidroxi-2-ECs **60A** foram sintetizados em três passos, partindo de 2'-hidroxiacetofenonas e benzaldeídos/cinamaldeídos adequadamente substituídos, em rendimentos globais de 22-28% e 7-28%, respetivamente.

A atividade captadora de ERO e ERA dos novos compostos sintetizados **54A** e **60A** foi estudada e em geral, todos os compostos testados exibiram efeito captador destas espécies reativas com exceção do peróxido de hidrogénio. A atividade dos dois grupos de compostos testados variou consoante a espécie reativa testada. Assim, os flavonóis **54A** revelaram-se melhores captadores de  $O_2^{\cdot-}$ ,  $ROO^{\cdot}$  e  $\cdot NO$ , enquanto as 3-hidroxi-2-ECs **60A** foram captadores mais eficientes de  $HOCl$ ,  $^1O_2$  e  $ONOO^{\cdot}$ , sendo na maioria dos casos mais eficientes do que o flavonol natural quercetina usado como controlo positivo. A descoberta de um composto que capte seletivamente uma espécie reativa ou um grupo de espécies reativas é de extrema importância para controlar e/ou prevenir o desenvolvimento de doenças relacionadas com o *stress* oxidativo. Em conclusão, este trabalho permitiu o estabelecimento de novas relações estrutura-atividade antioxidante e trouxe conhecimento acerca da escolha seletiva de uma estrutura dependendo da espécie reativa alvo.

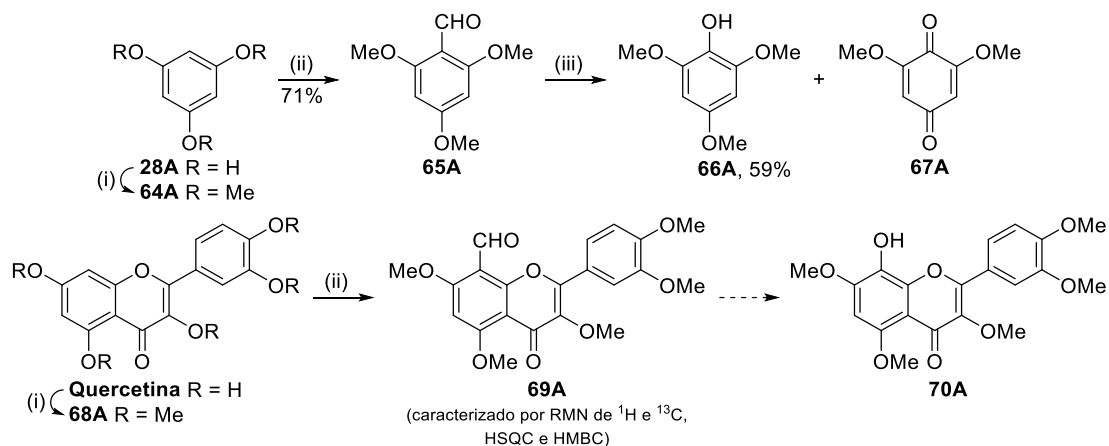
O trabalho apresentado na parte A desta dissertação deu origem a um artigo científico, publicado numa revista de circulação internacional com arbitragem científica:

- J. L. C. Sousa, C. Proença, M. Freitas, E. Fernandes, A. M. S. Silva, "New Polyhydroxylated Flavon-3-ols and 3-Hydroxy-2-styrylchromones: Synthesis and ROS/RNS Scavenging Activities", *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 119, 250-259.

## 4.2. PERSPETIVAS FUTURAS

Outro objetivo deste projeto de Doutoramento consistia na síntese de outras séries de flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs com padrões de substituição diferentes dos derivados já sintetizados para estabelecer novas relações de estrutura-atividade. Assim, a via projetada consistia na hidroxilação seletiva dos derivados sintetizados **54A** e **60A**. Foram efetuados alguns estudos preliminares sobre a hidroxilação seletiva de reagentes

“modelo” como o floroglucinol (**28A**) e a quercetina, usando uma estratégia de síntese que consistiu numa formilação de Vilsmeier-Haack seguida de uma oxidação do tipo Baeyer-Villiger (Esquema 21A). Com base nos resultados obtidos até à data, futuramente seria interessante encontrar as condições ótimas para a obtenção do derivado hidroxilado **70A** e seguidamente, aplicá-las aos flavonóis e 3-hidroxi-2-ECs sintetizados no presente trabalho de maneira a obter novos derivados poli-hidroxilados e a estabelecer novas relações de estrutura-atividade com os compostos já estudados.



Reagentes e condições: (i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , acetona, refluxo;  
 (ii)  $\text{POCl}_3$ , DMF seca,  $0^\circ\text{C}$  a temp. amb./ $60^\circ\text{C}$ , 24 h/3 dias;  
 (iii)  $\text{H}_2\text{O}_2$  30%,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc., MeOH, temp. amb., 30 min

**Esquema 21A**

Adicionalmente, os testes de captação de ERO e ERA feitos neste trabalho dão-nos uma indicação preliminar da performance dos compostos testados como potenciais agentes antioxidantes. Por conseguinte, seria interessante de futuro fazer estudos cinéticos para obter relações estrutura-atividade mais precisas.<sup>85</sup>



## Capítulo 5

---

### PARTE EXPERIMENTAL



## 5.1. REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efetuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- O tetra-hidrofurano e o tolueno foram secos a refluxo sobre sódio metálico na presença de benzofenona (coloração azul indica a ausência de água) e destilados em seguida. A *N,N*-dimetilformamida foi seca com peneiros moleculares. O diclorometano foi seco a refluxo na presença de carbonato de cálcio seguido de uma destilação fracionada.
- A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas de alumínio revestidas de sílica gel 60 G/UV<sub>254</sub> da Macherey-Nagel.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 G/UV<sub>254</sub> da Macherey-Nagel, com uma espessura de 0,5 mm. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm.
- As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60 (0,060-0,200 mm) da Acros Organics.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.
- Os espectros de massa por ionização de *electrospray* (EM-ESI) foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF 2 (Departamento de Química da Universidade de Aveiro) ou LTQ Orbitrap XL (Centro de Materiais da Universidade do Porto). Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga ( $m/z$ ) dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.
- Os espectros de massa de alta resolução por impacto eletrónico (EMAR-EI) foram obtidos num espectrómetro VG Autospec M (CACTI, Universidade de Vigo) e por ionização de *electrospray* (EMAR-ESI) foram obtidos num espectrómetro de massa LTQ Orbitrap XL (Centro de Materiais da Universidade do Porto).
- Os espectros de RMN foram, na sua grande maioria, obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para <sup>1</sup>H e de 75,47 MHz para <sup>13</sup>C. Alguns espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500,

operando a uma frequência de 500,13 MHz para  $^1\text{H}$  e de 125,77 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Como padrão interno utilizou-se o tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos ( $\delta$ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO}-d_6$ . Nas caracterizações efetuadas por RMN de  $^1\text{H}$  indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento ( $J$ , Hz).

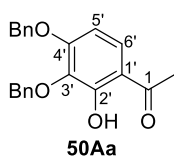
- O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos prótons e carbonos foram realizados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.

## 5.2. SÍNTESE DOS REAGENTES DE PARTIDA

### 5.2.1. Proteção de grupos hidroxilo de 2'-hidroxiacetofenonas, benzaldeídos e benzenos

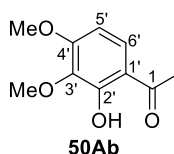
As 2'-hidroxiacetofenonas **50Aa,b**, o 3,4-bis(benziloxi)benzaldeído (**51Ab**) e o 1,2-bis(benziloxi)benzeno (**55Ab**) foram sintetizados de acordo com métodos descritos na literatura, usando sulfato de dimetilo e brometo de benzilo para a introdução de grupos protetores metilo e benzilo, respetivamente.<sup>71,72</sup> O 3,4-dimetoxibenzaldeído (**51Aa**) e o 1,2-dimetoxibenzeno (**55Aa**) encontram-se disponíveis comercialmente (Sigma-Aldrich).

**3',4'-Bis(benziloxi)-2'-hidroxiacetofenona (50Aa):** P.f. 112-113 °C (Lit.<sup>86</sup> 122-123 °C).



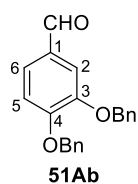
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,57 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 5,11 (s, 2H, 3'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,17 (s, 2H, 4'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,49 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5'); 7,29-7,50 (m, 10H, 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,45 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6'); 12,62 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

**2'-Hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona (50Ab):** P.f. 77-78 °C (Lit.<sup>87</sup> 62-64 °C).



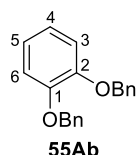
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,58 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 3,89 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,50 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5'); 7,51 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6'); 12,57 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

**3,4-Bis(benziloxi)benzaldeído (51Ab):** P.f. 89-90 °C (Lit.<sup>72</sup> 87-88 °C).



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 5,23 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph); 5,27 (s, 2H, 4-OCH<sub>2</sub>Ph); 7,03 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-5); 7,33-7,50 (m, 12H, H-2,6 e 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,82 (s, 1H, CHO) ppm.

**1,2-Bis(benziloxi)benzeno (55Ab):** P.f. 58-60 °C (Lit.<sup>88</sup> 60-61 °C).



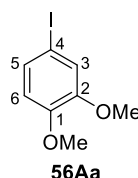
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 5,04 (s, 4H, 1,2-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,73-6,86 (m, 4H, H-3,4,5,6); 7,13-7,34 (m, 10H, 1,2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm.

## 5.2.2. Síntese de cinamaldeídos

### i) Síntese dos 4-iodobenzenos **56A**

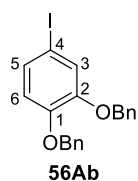
A uma solução de benzeno **55A** (1,0 mmol) em acetonitrilo (20 mL) adicionou-se *N*-iodossuccinimida (0,25 g; 1,1 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido trifluoroacético (0,034 mL; 0,3 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante uma noite. Após este período, adicionou-se esta mistura a gelo (50 g) e água (100 mL) e tratou-se com uma solução saturada de tiosulfato de sódio. Filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano/hexano (1:1) como eluente.

**4-Iodo-1,2-dimetoxibenzeno (56Aa):** η 256 mg (97%); p.f. 75-77 °C (Lit.<sup>89</sup> 77-78 °C).



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 Hz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,93 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>); 6,91 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,08 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-3); 7,17 (dd, *J* 2,0; 8,3 Hz, 1H, H-5) ppm.

**1,2-Bis(benziloxi)-4-iodobenzeno (56Ab):** η 404 mg (97%); p.f. 66-67 °C.



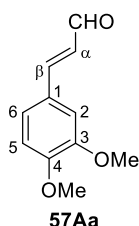
**RMN de <sup>1</sup>H (500,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 5,11 (s, 2H, 2-OCH<sub>2</sub>Ph); 5,12 (s, 2H, 1-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,67 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-6); 7,18 (dd, *J* 2,1; 8,4 Hz, 1H, H-5); 7,23 (d, *J* 2,1 Hz, 1H, H-3); 7,29-7,48 (m, 10H, 1,2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 71,3 e 71,4 (1,2-OCH<sub>2</sub>Ph); 83,2 (C-4); 116,9 (C-6); 123,8 (C-3); 127,3 (C-2,6 de 1-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,4 (C-2,6 de 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 e 128,0

(C-4 de 1,2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,55 e 128,58 (C-3,5 de 1,2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 130,5 (C-5); 136,6 e 136,9 (C-1 de 1,2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 149,0 (C-1); 149,9 (C-2) ppm. **EM-EI m/z (%)**: 417 ([M+H]<sup>+</sup>, 6); 416 (M<sup>+</sup>, 45); 325 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 25); 181 (25); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 100); 65 (18). **EMAR-EI m/z**: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 416,0273; encontrado: 416,0287.

*ii) Síntese do 3,4-dimetoxicinamaldeído (57Aa)*

A uma solução do 4-iodobenzeno **56Aa** (264 mg; 1,0 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados os seguintes reagentes pela referida ordem: acroleína dietil-acetal (0,46 mL; 3,0 mmol), acetato de tetrabutilamônio (0,60 g; 2,0 mmol), carbonato de potássio (0,21 g; 1,5 mmol) e acetato de paládio(II) (6,7 mg; 0,03 mmol). Manteve-se a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 4 h. Após este período, adicionou-se esta mistura a gelo (50 g) e água (100 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Em seguida, esta solução aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 50 mL) e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à securo e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano como eluente.

**3,4-Dimetoxicinamaldeído (57Aa)**:  $\eta$  102 mg (53%); p.f. 80-82 °C (Lit.<sup>69</sup> 80-82 °C).

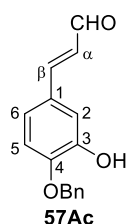


**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,93 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 6,62 (dd, *J* 7,8; 15,8 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,91 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-5); 7,08 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2); 7,17 (dd, *J* 2,0; 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,42 (d, *J* 15,8 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 9,66 (d, *J* 7,8 Hz, 1H, CHO) ppm.

*iii) Síntese do 3,4-bis(benziloxi)cinamaldeído (57Ab)*

**Método I:**

Com base no procedimento anteriormente descrito para a síntese do cinamaldeído **57Aa**, mas partindo do 4-iodobenzeno **56Ab** (416 mg; 1,0 mmol) e deixando a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 22,5 h, obteve-se um resíduo que foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente, isolando-se o 4-benziloxi-3-hidroxicinamaldeído (**57Ac**) ( $\eta$  102 mg; 40%) e o 3,4-bis(benziloxi)cinamaldeído (**57Ab**) ( $\eta$  79 mg; 23%).

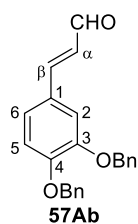
**4-Benziloxi-3-hidroxicinamaldeído (57Ac):**

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,24 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,49 (dd,  $J$  7,6; 15,7 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,16 (s, 1H, 3- $\text{OH}$ ); 7,30-7,47 (m, 8H, H-2,5,6 e 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,80 (d,  $J$  15,7 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 9,72 (d,  $J$  7,6 Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ) ppm.

**Método II:**

O 3,4-bis(benziloxi)cinamaldeído (**57Ab**) foi sintetizado pelo mesmo método descrito acima para o cinamaldeído **57Aa**, mas usando cloreto de paládio(II) (5,3 mg; 0,03 mmol) em vez de acetato de paládio(II) e deixando a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 21 h.

**3,4-Bis(benziloxi)cinamaldeído (57Ab):**  $\eta$  220 mg (64%); p.f. 88-89 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,20 (s, 2H, 3- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,23 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,52 (dd,  $J$  7,7; 15,9 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,95 (d,  $J$  8,2 Hz, 1H, H-5); 7,11 (dd,  $J$  2,0; 8,2 Hz, 1H, H-6); 7,14 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2); 7,35 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,30-7,47 (m, 10H, 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9,63 (d,  $J$  7,7 Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  70,9 (4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 71,4 (3-

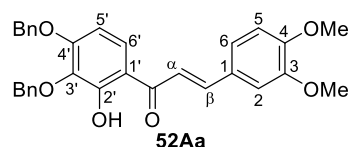
$\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 113,8 (C-2); 114,1 (C-5); 123,7 (C-6); 126,8 (C- $\alpha$ ); 127,1 e 127,3 (C-2,6 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,4 (C-1); 128,1 (C-4 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,6 (C-3,5 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136,5 (C-1 de 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136,7 (C-1 de 3- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 149,0 (C-3); 151,9 (C-4); 152,8 (C- $\beta$ ); 193,6 ( $\text{CHO}$ ) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 345 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); 367 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 31); 383 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 7). **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3+\text{H}]^+$ : 345,14907; encontrado: 345,14907.

**5.3. SÍNTESE DE 2'-HIDROXICALCONAS**

A 2'-hidroxiacetofenona **50A** apropriada (1,0 mmol) foi adicionada a uma solução metanólica (50 mL) de hidróxido de sódio (0,80 g; 20 mmol). Após alguns minutos, o benzaldeído **51A** apropriado (1,6 mmol para **51Aa** e 1,1 mmol para **51Ab**) foi adicionado e a mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo durante três dias (para **52Ab**) a uma semana (para **52Aa**). Após este período, esta mistura foi adicionada a gelo (50 g) e água (100 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Filtrou-se o

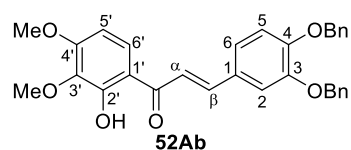
precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano como eluente.

**(E)-3',4'-Bis(benziloxi)-2'-hidroxi-3,4-dimetoxicalcona (52Aa):**  $\eta$  328 mg (66%); p.f. 122-123 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,94 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 3,96 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 5,15 (s, 2H, 3'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,19 (s, 2H, 4'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,53 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5'); 6,91 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5); 7,15 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2); 7,25 (dd,  $J$  2,0; 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,29-7,39 e 7,49-7,52 (2m, 10H, 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,43 (d,  $J$  15,4 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,65 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6'); 7,86 (d,  $J$  15,4 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 13,36 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,99 e 56,03 (3,4- $\text{OCH}_3$ ); 70,7 (4'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 74,7 (3'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 104,4 (C-5'); 110,2 (C-2); 111,2 (C-5); 115,7 (C-1'); 118,0 (C- $\alpha$ ); 123,4 (C-6); 125,8 (C-6'); 127,2 (C-2,6 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,9 (C-1); 127,7 e 128,1 (C-4 de 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,2 e 128,59 (C-3,5 de 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,62 (C-2,6 de 3'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136,0 (C-3'); 136,3 (C-1 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 137,7 (C-1 de 3'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 144,8 (C- $\beta$ ); 149,3 (C-3); 151,7 (C-4); 157,8 (C-4'); 158,8 (C-2'); 192,4 (C=O) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 497 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); 519 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 88); 535 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 21). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : 496,1886; encontrado: 496,1886.

**(E)-3,4-Bis(benziloxi)-2'-hidroxi-3',4'-dimetoxicalcona (52Ab):**  $\eta$  377 mg (76%); p.f. 129-130 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,92 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 3,96 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 5,22 (s, 4H, 3,4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,53 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-5'); 6,95 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5); 7,21 (dd,  $J$  2,0; 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,22 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2); 7,31-7,49 (m, 10H, 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,35 (d,  $J$  15,3 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,64 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-6'); 7,78 (d,  $J$  15,3 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 13,29 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,1 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 60,7 (3'- $\text{OCH}_3$ ); 70,9 e 71,6 (3,4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 102,7 (C-5'); 114,2 (C-5); 114,6 (C-2); 115,6 (C-1'); 118,2 (C- $\alpha$ ); 123,6 (C-6); 125,9 (C-6'); 127,2 e 127,4 (C-2,6 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,0 (C-4 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,1 (C-1); 128,6 (C-3,5 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136,7 (C-3'); 136,6 e 136,9 (C-1 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 144,6 (C- $\beta$ ); 148,9 (C-3); 151,6 (C-4); 158,3 (C-2'); 158,4 (C-4'); 192,3 (C=O) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 497 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); 519 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 38); 535 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 11). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : 496,1886; encontrado: 496,1889.

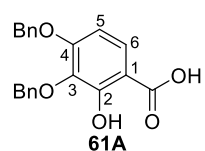


## 5.4. SÍNTESE DE POLIALCOXIFLAVONÓIS

### Método I:

A uma solução da 2'-hidroxicalcona **52Aa** (59,6 mg; 0,12 mmol) em etanol (1,5 mL) adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (0,24 mL; 0,24 mmol), seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (0,26 mL; 2,52 mmol). Deixou-se a mistura de reação em agitação, a 90 °C durante 5 h. Após este período, verteu-se sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH 1. Filtrou-se o sólido obtido, dissolveu-se em clorofórmio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura obtendo-se o ácido 3,4-bis(benziloxi)-2-hidroxibenzoico (**61A**).

### Ácido 3,4-bis(benziloxi)-2-hidroxibenzoico (**61A**):

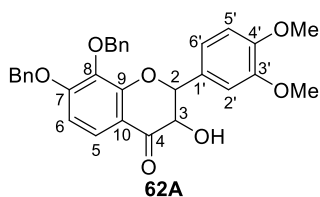


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,10 (s, 2H, 3- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,16 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,54 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5); 7,26-7,39 e 7,46-7,49 (2m, 11H, 2-OH e 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,64 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 10,56 (s largo, 1H,  $\text{COOH}$ ) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  70,7 (4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 74,9 (3- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 105,1 (C-5); 106,1 (C-1); 126,8 (C-6); 127,3 (C-2,6 de 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,9 e 128,1 (C-4 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,2 e 128,56 (C-3,5 de 3,4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,61 (C-2,6 de 3- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 135,7 (C-3); 136,1 (C-1 de 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 137,5 (C-1 de 3- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 156,8 (C-4); 158,3 (C-2); 173,9 ( $\text{COOH}$ ) ppm.

### Método II:

A uma solução de 2'-hidroxicalcona **52Aa** (53,2 mg; 0,11 mmol) numa mistura de THF/metanol (1:1) (2 mL) a 0 °C adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (0,21 mL; 0,21 mmol), seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (0,23 mL; 2,25 mmol). Deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 3,5 h. Após este período, verteu-se sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH 1. Filtrou-se o sólido obtido, dissolveu-se em clorofórmio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente. Obteve-se a 7,8-bis(benziloxi)-3-hidroxi-3',4'-dimetoxiflavanona (**62A**) como produto maioritário ( $\eta$  16,5 mg; 30%) juntamente com o flavonol **53Aa** ( $\eta$  3,8 mg; 7%) e outros produtos minoritários que não foram caracterizados.

**7,8-Bis(benziloxi)-3',4'-dimetoxiflavanona (62A):** P.f. 179-182 °C.

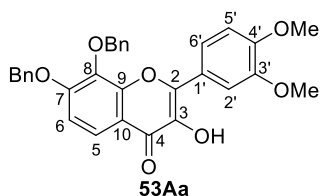


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,73 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, 3-OH); 3,96 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,58 (dd,  $J$  1,8; 12,2 Hz, 1H, H-3); 5,02 (d,  $J$  12,2 Hz, 1H, H-2); 5,11 (s, 2H, 8-OCH<sub>2</sub>Ph); 5,27 (s, 2H, 7-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,80 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6); 7,01 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5'); 7,16-7,19 (m, 2H, H-2',6'); 7,25-7,46 (m, 10H, 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,70 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 e 56,0 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 71,0 (7-OCH<sub>2</sub>Ph); 73,5 (C-3); 75,2 (8-OCH<sub>2</sub>Ph); 83,9 (C-2); 108,1 (C-6); 110,2 (C-2'); 110,9 (C-5'); 113,6 (C-10); 120,3 (C-6'); 123,3 (C-5); 127,3 (C-2,6 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,1 e 128,3 (C-4 de 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,15; 128,6 e 128,7 (C-2,6 de 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> e C-3,5 de 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,9 (C-1'); 135,95 (C-1 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,04 (C-8); 137,0 (C-1 de 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 149,0 (C-3'); 149,6 (C-4'); 156,0 (C-9); 159,0 (C-7); 193,1 (C-4) ppm. **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>: 512,1835; encontrado: 512,1835.

**Método III:**

A uma solução de 2'-hidroxicalcona **52A** (1,0 mmol) numa mistura de THF/metanol (1:1) (20 mL) a 0 °C adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M (1,25 mL; 5,0 mmol), seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (1,1 mL; 11 mmol). Deixou-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente durante uma noite. Após este período, verteu-se sobre gelo (25 g) e água (50 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH 1. Filtrou-se o sólido obtido, dissolveu-se em clorofórmio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e recristalizou-se o resíduo obtido em etanol a quente.

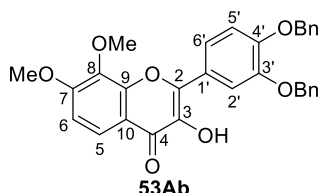
**7,8-Bis(benziloxi)-3',4'-dimetoxiflavanol (53Aa):**  $\eta$  281 mg (55%); p.f. 204-205 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,81 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 5,24 (s, 2H, 8-OCH<sub>2</sub>Ph); 5,30 (s, 2H, 7-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,99 (d,  $J$  8,6 Hz, 2H, 3-OH e H-5'); 7,15 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6); 7,28-7,50 (m, 10H, 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,82 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,91 (dd,  $J$  2,0; 8,6 Hz, 1H, H-6'); 7,96 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (4'-OCH<sub>3</sub>); 71,4 (7-OCH<sub>2</sub>Ph); 75,7 (8-OCH<sub>2</sub>Ph); 110,3 (C-2'); 110,9 (C-5'); 111,7 (C-6); 115,9 (C-10); 120,8 (C-5); 121,6 (C-6'); 124,0 (C-1'); 127,4 (C-2,6 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 e 128,43 (C-3,5 de 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,37 (C-4 de 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,8 (C-2,6 de 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,0 (C-1 de 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,2 (C-8); 137,1 (C-3); 137,2 (C-1 de 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 144,7 (C-2);

148,9 (C-3'); 150,0 (C-9); 150,6 (C-4'); 155,7 (C-7); 172,8 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%)**: 511 ( $[M+H]^+$ , 100). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{31}H_{26}O_7$ : 510,1679; encontrado: 510,1682.

**3',4'-Bis(benziloxi)-7,8-dimetoxiflavanol (53Ab)**:  $\eta$  265 mg (52%); p.f. 177-178 °C.



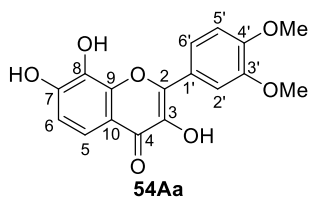
**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  3,98 (s, 3H, 8- $OCH_3$ ); 4,01 (s, 3H, 7- $OCH_3$ ); 5,27 (s, 2H, 4'- $OCH_2Ph$ ); 5,29 (s, 2H, 3'- $OCH_2Ph$ ); 6,93 (s largo, 1H, 3-OH); 7,06 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 7,07 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5'); 7,31-7,52 (m, 10H, 3',4'- $OCH_2C_6H_5$ ); 7,88 (dd,  $J$  2,1; 8,7 Hz, 1H, H-6'); 7,95 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5); 7,99 (d,  $J$  2,1 Hz, 1H, H-2') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  56,5 (7- $OCH_3$ ); 61,5 (8- $OCH_3$ ); 70,9 (4'- $OCH_2Ph$ ); 71,2 (3'- $OCH_2Ph$ ); 110,0 (C-6); 113,9 (C-2'); 114,1 (C-5'); 115,6 (C-10); 120,8 (C-5); 121,7 (C-6'); 124,4 (C-1'); 127,1 e 127,4 (C-2,6 de 3',4'- $OCH_2C_6H_5$ ); 127,89 e 127,94 (C-4 de 3',4'- $OCH_2C_6H_5$ ); 128,5 e 128,6 (C-3,5 de 3',4'- $OCH_2C_6H_5$ ); 136,7; 136,8; 136,9 e 137,1 (C-3,8 e C-1 de 3',4'- $OCH_2C_6H_5$ ); 144,5 (C-2); 148,5 (C-3'); 149,6 (C-9); 150,4 (C-4'); 156,4 (C-7); 172,9 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%)**: 511 ( $[M+H]^+$ , 100); 533 ( $[M+Na]^+$ , 20). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{31}H_{26}O_7$ : 510,1679; encontrado: 510,1686.

## 5.5. SÍNTESE DE FLAVONÓIS POLI-HIDROXILADOS

### 5.5.1. Síntese dos derivados *o*-di-hidroxilados de flavonóis 54Aa,b

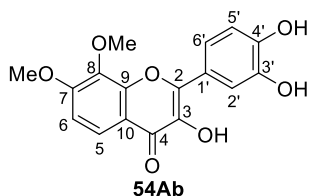
O polialcoxiflavanol **53A** apropriado (0,50 mmol) foi adicionado a uma mistura 1:9 (para **54Aa**) e 1:19 (para **54Ab**) de ácido clorídrico (37%)/ácido acético glacial (22 mL). A mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo durante 5 h para **54Aa** e 6,5 h para **54Ab**. A solução foi cuidadosamente adicionada a gelo (15 g) e água (30 mL). Em seguida, filtrou-se o precipitado obtido e dissolveu-se em acetato de etilo. Esta fase orgânica foi lavada duas vezes com água e seca sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à securo e o resíduo obtido foi recristalizado numa mistura de acetona a quente/hexano.

**7,8-Di-hidroxi-3',4'-dimetoxiflavanol (54Aa):**  $\eta$  119 mg (72%); p.f. 258-260 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,84 e 3,85 (2s, 6H, 3',4'-OCH<sub>3</sub>); 6,95 (d,  $J$  8,8 Hz, 1H, H-6); 7,16 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-5'); 7,46 (d,  $J$  8,8 Hz, 1H, H-5); 7,88 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,91 (dd,  $J$  2,0; 8,5 Hz, 1H, H-6'); 9,14 (s, 1H, 3-OH); 9,34 (s, 1H, 8-OH); 10,20 (s, 1H, 7-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  55,58 e 55,62 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 111,1 (C-2'); 111,5 (C-5'); 114,0 (C-6); 115,0 (C-10); 115,2 (C-5); 121,3 (C-6'); 124,1 (C-1'); 132,5 (C-8); 137,3 (C-3); 144,3 (C-2); 145,9 (C-9); 148,3 (C-3'); 150,0 (C-7,4'); 172,4 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 331 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 353 ([M+Na]<sup>+</sup>, 57); 369 ([M+K]<sup>+</sup>, 19). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>: 330,0740; encontrado: 330,0741.

**3',4'-Di-hidroxi-7,8-dimetoxiflavanol (54Ab):**  $\eta$  116 mg (70%); p.f. 257-259 °C.

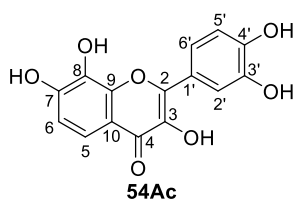


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,95 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 3,97 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 6,92 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-5'); 7,27 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 7,61 (dd,  $J$  2,2; 8,5 Hz, 1H, H-6'); 7,74 (d,  $J$  2,2 Hz, 1H, H-2'); 7,82 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5); 9,20 (s, 1H, 3-OH); 9,37 (s, 1H, 3'-OH); 9,55 (s, 1H, 4'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  56,5 (7-OCH<sub>3</sub>); 61,1 (8-OCH<sub>3</sub>); 110,5 (C-6); 114,8 (C-2'); 115,6 (C-5'); 116,2 (C-10); 119,8 (C-6'); 120,1 (C-5); 122,5 (C-1'); 136,1 (C-8); 137,2 (C-3); 145,1 (C-3'); 145,5 (C-2); 147,5 (C-4'); 148,6 (C-9); 155,8 (C-7); 172,2 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 331 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 353 ([M+Na]<sup>+</sup>, 57); 369 ([M+K]<sup>+</sup>, 19). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>: 330,0740; encontrado: 330,0742.

### 5.5.2. Síntese do 7,8,3',4'-tetra-hidroxiflavanol (54Ac)

Uma solução de tribrometo de boro em diclorometano 1 M (2,0 mL; 2,0 mmol; 2,5 equiv por cada grupo protetor a clivar) foi lentamente adicionada a uma solução do 3',4'-bis(benziloxi)-7,8-dimetoxiflavanol (**53Ab**) (102 mg; 0,200 mmol) em diclorometano destilado no momento (7,5 mL) a -78 °C (banho criostático de propan-2-ol). A mistura de reação foi mantida em agitação e sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente durante 48 h. Após este período, esta mistura foi adicionada a gelo (5 g) e água (15 mL) e em seguida, foi agitada vigorosamente até haver formação de um precipitado. Filtrou-se o sólido obtido, lavou-se abundantemente com água e secou-se numa estufa a 55 °C.

**7,8,3',4'-Tetra-hidroxi flavonol (54Ac):**  $\eta$  33 mg (55%); p.f. 304-307 °C.

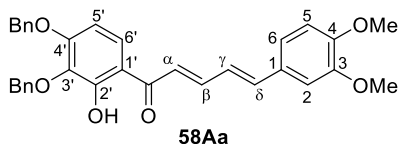


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  6,89 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-5'); 6,94 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-6); 7,43 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5); 7,64 (dd,  $J$  2,1; 8,5 Hz, 1H, H-6'); 7,77 (d,  $J$  2,1 Hz, 1H, H-2'); 8,97 (s, 1H, 3-OH); 9,28 (s, 1H, 3'-OH); 9,30 (s, 1H, 8-OH); 9,52 (s, 1H, 4'-OH); 10,32 (s, 1H, 7-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  113,9 (C-6); 115,0 (C-2'); 115,2 (C-5,10); 115,5 (C-5'); 120,0 (C-6'); 122,8 (C-1'); 132,8 (C-8); 136,9 (C-3); 145,0 (C-2,3'); 145,8 (C-9); 147,3 (C-4'); 148,7 (C-7); 172,4 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 303 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 51); 325 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 34); 341 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 9). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$ : 302,0427; encontrado: 302,0428.

## 5.6. SÍNTESE DE 2'-HIDROXICINAMILIDENOACETOFENONAS

A uma solução da 2'-hidroxiacetofenona **50A** apropriada (0,20 mmol) em THF seco (4 mL) foi adicionada uma solução de LiHMDS em THF 1 M (1,0 mL; 1,0 mmol) à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. A mistura de reação foi mantida em agitação cerca de 2 h. Em seguida, adicionou-se uma solução do cinamaldeído **57A** apropriado (1,6 mmol) em THF seco (4 mL) e a mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo durante 4 dias. Após este período, verteu-se sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se com diclorometano ( $2 \times 15$  mL), secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente.

**(E,E)-3',4'-Bis(benziloxi)-2'-hidroxi-3,4-dimetoxicinamilidenoacetofenona (58Aa):**  $\eta$  56 mg (54%); p.f. 143-144 °C.

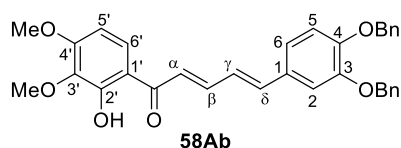


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,92 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>); 5,14 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>Ph); 5,18 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,51 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-5'); 6,87 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5); 6,87-6,98 (m, 1H, H- $\gamma$ ); 7,01 (d,  $J$  15,5 Hz, 1H, H- $\delta$ ); 7,04 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2); 7,09 (dd,  $J$  2,0; 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,10 (d,  $J$  14,6 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,28-7,39 e 7,48-7,52 (2m, 10H, 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,56 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-6'); 7,69 (dd,  $J$  10,4; 14,6 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 13,40 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 e 56,0 (3,4-OCH<sub>3</sub>); 70,7 (4'-OCH<sub>2</sub>Ph); 74,7 (3'-OCH<sub>2</sub>Ph); 104,3 (C-5'); 109,1 (C-2);

111,1 (C-5); 115,7 (C-1'); 121,6 (C-6); 122,5 (C- $\alpha$ ); 124,9 (C- $\gamma$ ); 125,7 (C-6'); 127,2 (C-2,6 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 e 128,1 (C-4 de 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,2 (C-3,5 de 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-2,6 de 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 129,1 (C-1); 135,9 (C-3'); 136,2 (C-1 de 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 137,6 (C-1 de 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 142,6 (C- $\delta$ ); 145,2 (C- $\beta$ ); 149,2 (C-3); 150,4 (C-4); 157,7 (C-4'); 158,8 (C-2'); 192,4 (C=O) ppm. **EM-EI *m/z* (%)**: 522 (M<sup>+</sup>, 1); 431 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 8); 416 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 28); 342 (13); 227 (15); 190 (19); 189 (35); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 100). **EMAR-EI *m/z***: calculado para C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>: 522,2042; encontrado: 522,2050.

**(*E,E*)-3,4-Bis(benziloxi)-2'-hidroxi-3',4'-dimetoxicinamilidenoacetofenona (58Ab):**

$\eta$  26 mg (25%); p.f. 159-161 °C.



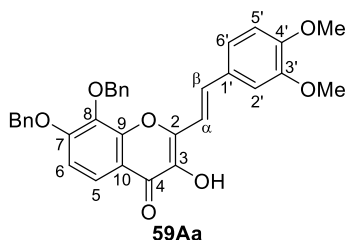
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,92 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 5,20 (s, 4H, 3,4-OCH<sub>2</sub>Ph); 6,52 (d, *J* 9,2 Hz, 1H, H-5'); 6,93 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-5); 6,81-6,92 (m, 1H, H- $\gamma$ ); 6,84-6,97 (m, 1H, H- $\delta$ ); 7,05 (dd, *J* 2,0; 8,4 Hz, 1H, H-6); 7,09 (d, *J* 14,7 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,12 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2); 7,32-7,49 (m, 10H, 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,61 (d, *J* 9,2 Hz, 1H, H-6'); 7,66 (dd, *J* 10,3; 14,7 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 13,33 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  56,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 60,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 71,0 e 71,5 (3,4-OCH<sub>2</sub>Ph); 102,7 (C-5'); 113,4 (C-2); 114,5 (C-5); 115,7 (C-1'); 122,1 (C-6); 122,6 (C- $\alpha$ ); 125,1 (C- $\gamma$ ); 125,8 (C-6'); 127,2 e 127,4 (C-2,6 de 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,97 e 127,99 (C-4 de 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5 de 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 129,7 (C-1); 136,7 (C-3'); 136,8 e 137,0 (C-1 de 3,4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 142,5 (C- $\delta$ ); 145,1 (C- $\beta$ ); 149,1 (C-3); 150,4 (C-4); 158,3 (C-2',4'); 192,4 (C=O) ppm. **EM-EI *m/z* (%)**: 522 (M<sup>+</sup>, 9); 431 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 10); 181 (21); 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 100). **EMAR-EI *m/z***: calculado para C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>: 522,2042; encontrado: 522,2059.

## 5.7. SÍNTESE DE POLIALCOXI-3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS

A uma solução de 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona **58A** (0,20 mmol) numa mistura de THF/metanol (1:1) (6 mL) a 0 °C adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M (0,25 mL; 1,0 mmol), seguida de uma solução de peróxido de hidrogénio a 30% (0,51 mL; 5,0 mmol). Deixou-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente durante 24 h. Após este período, verteu-se sobre gelo (5 g) e água (15 mL) e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH 1. Filtrou-se o sólido obtido, dissolveu-se em diclorometano e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente

à secura e recristalizou-se o resíduo obtido a partir de uma mistura de diclorometano/hexano (1:2).

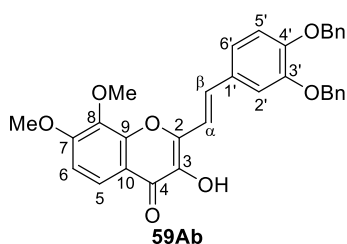
**(E)-7,8-Bis(benziloxi)-3-hidroxi-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (59Aa):**  $\eta$  68 mg (63%); p.f. 205-207 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,94 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,95 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 5,23 (s, 2H, 8- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,29 (s, 2H, 7- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,88 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5'); 7,05 (s, 1H, H-2'); 7,07 (dd,  $J$  2,7; 8,7 Hz, 1H, H-6'); 7,10 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 7,16 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,37 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H-

$\beta$ ); 7,30-7,55 (m, 11H, 3-OH e 7,8- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,91 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,0 (3',4'- $\text{OCH}_3$ ); 71,4 (7- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75,9 (8- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 109,2 (C-2'); 111,1 (C-5'); 111,6 (C-6); 113,5 (C- $\alpha$ ); 116,7 (C-10); 120,8 (C-5); 121,8 (C-6'); 127,4 (C-2,6 de 7- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,3 e 128,37 (C-4 de 7,8- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,43 (C-2,6 de 8- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,5 e 128,8 (C-3,5 de 7,8- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129,0 (C-1'); 134,3 (C- $\beta$ ); 136,1 (C-1 de 7- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136,2 (C-8); 136,8 (C-3); 137,2 (C-1 de 8- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 145,7 (C-2); 149,3 (C-3'); 149,8 (C-9); 150,3 (C-4'); 155,8 (C-7); 172,1 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 537 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 6); 536 ( $\text{M}^+$ , 16); 445 ( $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 10); 368 (12); 111 (10); 98 (14); 97 (16); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 100); 83 (13). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{O}_7$ : 536,1835; encontrado: 536,1839.

**(E)-3',4'-Bis(benziloxi)-3-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-estirilcromona (59Ab):**  $\eta$  55 mg (51%); p.f. 180-182 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,01 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 4,05 (s, 3H, 8- $\text{OCH}_3$ ); 5,21 (s, 2H, 4'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,23 (s, 2H, 3'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,95 (d,  $J$  8,4 Hz, 1H, H-5'); 7,04 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 7,16 (dd,  $J$  1,8; 8,4 Hz, 1H, H-6'); 7,26 (s, 1H, H-2'); 7,15 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,46 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H-

$\beta$ ); 7,29-7,52 (m, 11H, 3-OH e 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,94 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,5 (7- $\text{OCH}_3$ ); 61,6 (8- $\text{OCH}_3$ ); 71,1 (4'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 71,5 (3'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 109,8 (C-6); 113,3 (C-2'); 114,2 (C- $\alpha$ ); 114,5 (C-5'); 116,4 (C-10); 120,8 (C-5); 122,3 (C-6'); 127,2 (C-2,6 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,5 (C-2,6 de 3'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127,9 e 128,0 (C-4 de 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128,6 (C-3,5 de 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129,6 (C-1'); 134,0 (C- $\beta$ ); 136,7 (C-8); 136,89; 136,92 e 137,0 (C-3 e C-1 de 3',4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 145,6 (C-2); 149,2 (C-3'); 149,5 (C-9); 150,3 (C-4'); 156,5 (C-7); 172,2 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 537 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 6); 536 ( $\text{M}^+$ , 22); 446 (16); 445 ( $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 30); 356 (12); 355 (13); 354

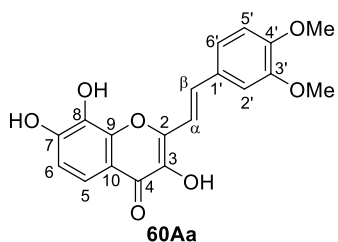
( $[M-C_{14}H_{14}]^+$ , 2); 327 (12); 181 (31); 91 ( $C_7H_7^+$ , 100). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{33}H_{28}O_7$ : 536,1835; encontrado: 536,1832.

## 5.8. SÍNTESE DE 3-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS POLI-HIDROXILADAS

### 5.8.1. Síntese dos derivados *o*-di-hidroxiados de 3-hidroxi-2-estirilcromonas 60Aa,b

A polialcoxi-3-hidroxi-2-estirilcromona **59A** apropriada (0,20 mmol) foi adicionada a uma mistura 1:9 de ácido clorídrico (37%)/ácido acético glacial (8,8 mL). A mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo durante uma noite. Após este período, a solução foi cuidadosamente adicionada a gelo (5 g) e água (15 mL). Em seguida, filtrou-se o precipitado obtido, lavou-se abundantemente com água e secou-se sob vácuo.

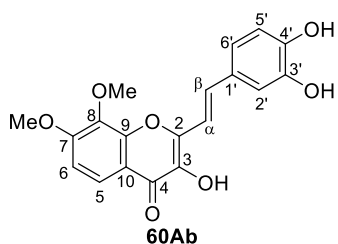
**(E)-3,7,8-Tri-hidroxi-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (60Aa):**  $\eta$  59 mg (83%); p.f. 249-251 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,92 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-6); 7,02 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H, H-5'); 7,20 (dd,  $J$  2,0; 8,1 Hz, 1H, H-6'); 7,24 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,26 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,42 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5); 7,63 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 9,23 (s, 1H, 3-OH); 9,40 (s, 1H, 8-OH); 10,16 (s, 1H, 7-OH) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  55,48 e 55,51 (3',4'-OCH<sub>3</sub>); 109,3 (C-2'); 111,8 (C-5'); 113,7 (C-6); 113,9 (C- $\alpha$ ); 115,0 (C-5); 115,8 (C-10); 121,3 (C-6'); 128,9 (C-1'); 132,5 (C-8); 132,8 (C- $\beta$ ); 137,0 (C-3); 145,2 (C-9); 145,7 (C-2); 149,1 (C-3'); 149,7 e 149,8 (C-7,4'); 171,7 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 325 ( $[M-H-CH_2O]^-$ , 23); 355 ( $[M-H]^-$ , 100). **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[C_{19}H_{16}O_7-H]^-$ : 355,0818; encontrado: 355,0828.



**(E)-3,3',4'-Tri-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-estirilcromona (60Ab):**  $\eta$  37 mg (52%); p.f. 258-260 °C.

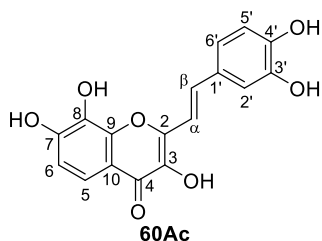


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,947 (s, 3H, 8- $\text{OCH}_3$ ); 3,952 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 6,79 (d,  $J$  8,2 Hz, 1H, H-5'); 6,99 (dd,  $J$  2,0; 8,2 Hz, 1H, H-6'); 7,087 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,091 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,23 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-6); 7,26 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,80 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5); 9,22 (s, 1H, 3'-OH); 9,37 (s, 1H, 3-OH); 9,48 (s, 1H, 4'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  56,5 (7- $\text{OCH}_3$ ); 61,1 (8- $\text{OCH}_3$ ); 110,3 (C-6); 112,6 (C- $\alpha$ ); 113,6 (C-2'); 116,0 (C-5'); 117,1 (C-10); 120,2 (C-5); 120,5 (C-6'); 127,4 (C-1'); 133,1 (C- $\beta$ ); 136,1 (C-8); 137,0 (C-3); 145,8 (C-3'); 146,5 (C-2); 147,4 (C-4'); 148,5 (C-9); 155,9 (C-7); 171,6 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 325 ( $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{O}]^-$ , 68); 355 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 95). **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7-\text{H}]^-$ : 355,0818; encontrado: 355,0821.

#### 5.8.2. Síntese da (E)-3,7,8,3',4'-penta-hidroxi-2-estirilcromona (60Ac)

Este composto foi sintetizado pelo mesmo método descrito acima para o flavonol **54Ac**, partindo da polialcoxi-3-hidroxi-2-estirilcromona **59Aa**.

**(E)-3,7,8,3',4'-Penta-hidroxi-2-estirilcromona (60Ac):**  $\eta$  51 mg (77%); p.f. 278-280 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  6,78 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H, H-5'); 6,90 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-6); 6,95 (dd,  $J$  1,8; 8,1 Hz, 1H, H-6'); 7,04 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,06 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, H-2'); 7,40 (d,  $J$  8,7 Hz, 1H, H-5); 7,53 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 9,13 (s, 1H, 3'-OH); 9,17 (s, 1H, 8-OH); 9,40 (s, 2H, 3,4'-OH); 10,11 (s, 1H, 7-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  112,3 (C- $\alpha$ ); 113,4 (C-2'); 113,6 (C-6); 114,9 (C-5); 115,7 (C-10); 115,9 (C-5'); 119,8 (C-6'); 127,5 (C-1'); 132,3 (C-8); 133,1 (C- $\beta$ ); 136,5 (C-3); 145,1 (C-9); 145,6 (C-3'); 145,9 (C-2); 146,9 (C-4'); 149,6 (C-7); 171,5 (C-4) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 327 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 100). **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_7-\text{H}]^-$ : 327,0505; encontrado: 327,0512.

## **5.9. TESTES DE CAPTAÇÃO DE ERO E ERA**

Os testes de captação de ERO e ERA foram efetuados por outro grupo de investigação com o qual existe colaboração científica. No entanto, a título meramente indicativo, em seguida apresentam-se os procedimentos experimentais utilizados na realização destes testes.

### **5.9.1. Teste de captação do radical anião superóxido**

O radical anião superóxido foi gerado pelo sistema dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH)/metossulfato de fenazina (PMS)/O<sub>2</sub>. A atividade captadora desta ERO foi determinada pela monitorização da redução de NBT induzida pelo O<sub>2</sub><sup>•-</sup> usando uma metodologia reportada na literatura.<sup>66</sup> O efeito captador dos compostos a serem testados foi determinado espectrofotometricamente num leitor de microplacas a  $\lambda$  560 nm durante 2 min.

### **5.9.2. Teste de captação de peróxido de hidrogénio**

A atividade captadora de peróxido de hidrogénio foi determinada usando uma metodologia de quimiluminescência reportada na literatura,<sup>66</sup> a qual baseia-se na oxidação da lucigenina induzida pelo peróxido de hidrogénio. O sinal quimiluminescente foi detetado no leitor de microplacas imediatamente a seguir à introdução da placa.

### **5.9.3. Teste de captação de ácido hipocloroso**

A avaliação da capacidade de captação do ácido hipocloroso foi determinada pela monitorização da oxidação da não-fluorescente di-hidrorrodamina 123 (DHR) à fluorescente rodamina 123 induzida pelo HOCl, de acordo com o procedimento descrito por Gomes *et al.*<sup>66</sup> O ácido hipocloroso foi preparado diariamente por ajuste do pH de uma solução de hipoclorito de sódio 1% (m/V) a 6,2 por adição de ácido sulfúrico a 10%. O sinal fluorescente foi medido imediatamente a seguir à introdução no leitor de microplacas, a um comprimento de onda de emissão de  $528 \pm 20$  nm com excitação a  $485 \pm 20$  nm.

#### 5.9.4. Teste de captação de oxigénio singuleto

O oxigénio singuleto foi gerado por decomposição térmica do endoperóxido 3,3'-(1,4-naftaleno)bispropionato de sódio (NDPO<sub>2</sub>), o qual é solúvel em água e foi previamente sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Costa *et al.*<sup>90</sup> A atividade captadora de oxigénio singuleto foi determinada pela monitorização da oxidação da não-fluorescente DHR à fluorescente rodamina 123 induzida por esta ERO, na presença dos compostos a serem testados, após 30 min de incubação, no comprimento de onda de emissão de 528 ± 20 nm com excitação a 485 ± 20 nm, de acordo com o procedimento descrito na literatura.<sup>66</sup>

#### 5.9.5. Teste de captação do radical peroxilo

A atividade captadora do radical peroxilo foi determinada pela monitorização do decaimento da fluorescência resultante da oxidação da fluoresceína induzida pelo radical ROO<sup>•</sup> e expressa como ORAC, de acordo com um método anteriormente descrito.<sup>66</sup> O radical peroxilo foi gerado por decomposição térmica do di-hidrocloreto de 2,2'-azobis(2-metilpropionamida) (AAPH). O trolox foi usado como controlo padrão em cada ensaio. Os valores ORAC foram calculados tal como o reportado na literatura.<sup>91</sup> Os resultados finais foram expressos em molaridade de equivalentes trolox por molaridade de composto.

#### 5.9.6. Teste de captação de óxido nítrico

A atividade captadora de óxido nítrico foi determinada pela monitorização da oxidação da não-fluorescente DAF-2 à fluorescente triazolofluoresceína (DAF-2T) induzida pelo óxido nítrico, de acordo com um procedimento descrito na literatura.<sup>66</sup> O óxido nítrico foi gerado pelo 3-(aminopropil)-1-hidroxi-3-isopropil-2-oxo-1-triazeno (NOC-5). O sinal fluorescente foi detetado após 30 min de incubação, no comprimento de onda de emissão de 528 ± 20 nm com excitação a 485 ± 20 nm.

#### 5.9.7. Teste de captação do anião peroxinitrito

A atividade captadora do anião peroxinitrito foi determinada pela monitorização da oxidação da não-fluorescente DHR à fluorescente rodamina 123 induzida pelo ONOO<sup>-</sup>.<sup>66</sup> O ONOO<sup>-</sup> foi sintetizado como descrito anteriormente.<sup>92</sup> O sinal fluorescente foi detetado após 2 min de incubação, a um comprimento de onda de emissão de 528 ± 20

nm com excitação a  $485 \pm 20$  nm. Paralelamente, os mesmos testes foram efetuados na presença de uma solução de bicarbonato de sódio 25 mM de maneira a simular as concentrações de dióxido de carbono fisiológicas *in vivo*. Esta monitorização é importante, uma vez que sob condições fisiológicas, a reação entre o  $\text{ONOO}^-$  e o dióxido de carbono é extremamente rápida ( $3\text{-}5,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a  $37^\circ\text{C}$ ).<sup>93</sup>

## **Capítulo 6**

---

### **BIBLIOGRAFIA**



- (1) Aherne, S. A.; O'Brien, N. M. *Nutrition* **2002**, 18, 75.
- (2) Ross, J. A.; Kasum, C. M. *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, 22, 19.
- (3) Middleton, E., Jr.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 673.
- (4) Cook, N. C.; Samman, S. *J. Nutr. Biochem.* **1996**, 7, 66.
- (5) Benavente-García, O.; Castillo, J.; Marin, F. R.; Ortuño, A.; Del Río, J. A. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 4505.
- (6) Arora, A.; Nair, M. G.; Strasburg, G. M. *Free Radical Biol. Med.* **1998**, 24, 1355.
- (7) Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J. *J. Nutr. Biochem.* **2002**, 13, 572.
- (8) Pietta, P.-G. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1035.
- (9) Tripoli, E.; Guardia, M. L.; Giammanco, S.; Majo, D. D.; Giammanco, M. *Food Chem.* **2007**, 104, 466.
- (10) Tapas, A. R.; Sakarkar, D. M.; Kakde, R. B. *Trop. J. Pharm. Res.* **2008**, 7, 1089.
- (11) Miyake, Y.; Yamamoto, K.; Osawa, T. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3738.
- (12) Galati, G.; O'Brien, P. J. *Free Radical Biol. Med.* **2004**, 37, 287.
- (13) Garcia-Lafuente, A.; Guillamon, E.; Villares, A.; Rostagno, M. A.; Martinez, J. A. *Inflammation Res.* **2009**, 58, 537.
- (14) Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1626.
- (15) Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7163.
- (16) Dean, F. M.; Podimuang, V. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.
- (17) Yap, S.; Woodman, O. L.; Crack, P. J.; Williams, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5102.
- (18) Casano, G.; Robin, M.; Barbier, P.; Peyrot, V.; Faure, R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, 48, 738.
- (19) Hasan, A.; Sadiq, A.; Abbas, A.; Mughal, E.; Khan, K. M.; Ali, M. *Nat. Prod. Res.* **2010**, 24, 995.
- (20) Zhao, X. D.; Sun, C. J.; Yao, Q. Q.; Li, W. B. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 529.
- (21) Li, Z.; Ngojeh, G.; DeWitt, P.; Zheng, Z.; Chen, M.; Lainhart, B.; Li, V.; Felpo, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7243.
- (22) Mills, C. J.; Mateeva, N. N.; Redda, K. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 59.
- (23) Dahlén, K.; Wallén, E. A. A.; Grøtli, M.; Luthman, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6863.
- (24) Dyrager, C.; Friberg, A.; Dahlén, K.; Fridén-Saxin, M.; Börjesson, K.; Wilhelmsson, L. M.; Smedh, M.; Grøtli, M.; Luthman, K. *Chem. – Eur. J.* **2009**, 15, 9417.
- (25) Gharpure, M.; Choudhary, R.; Ingle, V.; Juneja, H. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 575.
- (26) Gupta, S.; Kumar, N.; Kumar, S.; Dudhe, R.; Sharma, P. K. *Int. J. Ther. Appl.* **2012**, 7, 1.
- (27) Kraus, G. A.; Gupta, V.; Kempema, A. *Synlett* **2012**, 385.
- (28) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1097.
- (29) Li, S.; Pan, M.-H.; Lai, C.-S.; Lo, C.-Y.; Dushenkov, S.; Ho, C.-T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3381.
- (30) Tiwari, K. N.; Monserrat, J.-P.; de Montigny, F.; Jaouen, G.; Rager, M.-N.; Hillard, E. *Organometallics* **2011**, 30, 5424.
- (31) Lee, Y.-J.; Wu, T.-D. *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, 48, 201.
- (32) Adam, W.; Golsch, D.; Hadjiarapoglou, L.; Patonay, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7292.
- (33) Urgaonkar, S.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4582.
- (34) Oyama, K.-i.; Kawaguchi, S.; Yoshida, K.; Kondo, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6005.
- (35) Tanaka, H.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Taylor, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9735.
- (36) Formica, J. V.; Regelson, W. *Food Chem. Toxicol.* **1995**, 33, 1061.
- (37) Britton, R. G.; Horner-Glister, E.; Pomenya, O. A.; Smith, E. E.; Denton, R.; Jenkins, P. R.; Steward, W. P.; Brown, K.; Gescher, A.; Sale, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 952.

- (38) Howells, L. M.; Britton, R. G.; Mazzeletti, M.; Greaves, P.; Broggin, M.; Brown, K.; Steward, W. P.; Gescher, A. J.; Sale, S. *Cancer Prev. Res.* **2010**, 3, 929.
- (39) Saad, S.; Howells, L.; Britton, R. G.; Steward, W. P.; Gescher, A.; Brown, K.; Sale, S. *Cancer Prev. Res.* **2010**, 3, A104.
- (40) Jung, H. A.; Jin, S. E.; Choi, R. J.; Manh, H. T.; Kim, Y. S.; Min, B. S.; Son, Y. K.; Ahn, B. R.; Kim, B. W.; Sohn, H. S.; Choi, J. S. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, 34, 2087.
- (41) Wang, S.; Thomas, C. J.; Dusting, G. J.; Woodman, O. L.; May, C. N. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 624, 31.
- (42) Chan, E. C.; Drummond, G. R.; Woodman, O. L. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2003**, 42, 727.
- (43) Woodman, O. L.; Meeker, W. F.; Boujaoude, M. J. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, 46, 302.
- (44) Lee, H. S.; Park, K.-s.; Lee, C.; Lee, B.; Kim, D.-E.; Chong, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5709.
- (45) Amorati, R.; Valgimigli, L. *Free Radical Res.* **2015**, 49, 633.
- (46) Sies, H.; Stahl, W.; Sevanian, A. *J. Nutr.* **2005**, 135, 969.
- (47) Tsimogiannis, D.; Samiotaki, M.; Panayotou, G.; Oreopoulou, V. *Molecules* **2007**, 12, 593.
- (48) Saija, A.; Scalese, M.; Lanza, M.; Marzullo, D.; Bonina, F.; Castelli, F. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 481.
- (49) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2079.
- (50) Subban, R.; Veerakumar, A.; Manimaran, R.; Hashim, K. M.; Balachandran, I. *J. Nat. Med.* **2008**, 62, 369.
- (51) Mohamed, G. A. *ARKIVOC* **2008**, 202.
- (52) Gerwick, W. H.; Lopez, A.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; Ortiz, W.; Baez, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1979.
- (53) Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 252.
- (54) Yoon, J. S.; Lee, M. K.; Sung, S. H.; Kim, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 290.
- (55) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *New J. Chem.* **2000**, 24, 85.
- (56) Yang, L.; Qiao, L.; Xie, D.; Yuan, Y.; Chen, N.; Dai, J.; Guo, S. *Phytochemistry* **2012**, 76, 92.
- (57) Yang, C.-H.; Yang, Y.; Liu, J.-H. *Phytochem. Lett.* **2013**, 6, 387.
- (58) Baptista, F. R.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2014**, 25, 1116.
- (59) Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patonay, T. *ARKIVOC* **2004**, 106.
- (60) Gomes, A.; Freitas, M.; Fernandes, E.; Lima, J. L. F. C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1.
- (61) Desideri, N.; Mastromarino, P.; Conti, C. *Antiviral Chem. Chemother.* **2003**, 14, 195.
- (62) Conti, C.; Mastromarino, P.; Goldoni, P.; Portalone, G.; Desideri, N. *Antiviral Chem. Chemother.* **2005**, 16, 267.
- (63) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4575.
- (64) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2642.
- (65) Gomes, A.; Neuwirth, O.; Freitas, M.; Couto, D.; Ribeiro, D.; Figueiredo, A. G. P. R.; Silva, A. M. S.; Seixas, R. S. G. R.; Pinto, D. C. G. A.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Fernandes, E.; Lima, J. L. F. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7218.
- (66) Gomes, A.; Fernandes, E.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D.; Cavaleiro, J. A. S.; Lima, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6027.
- (67) Filipe, P.; Silva, A. M. S.; Morliere, P.; Brito, C. M.; Patterson, L. K.; Hug, G. L.; Silva, J. N.; Cavaleiro, J. A. S.; Maziere, J. C.; Freitas, J. P.; Santus, R. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 67, 2207.
- (68) Santos, C. M. M.; Freitas, M.; Ribeiro, D.; Gomes, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Fernandes, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6776.

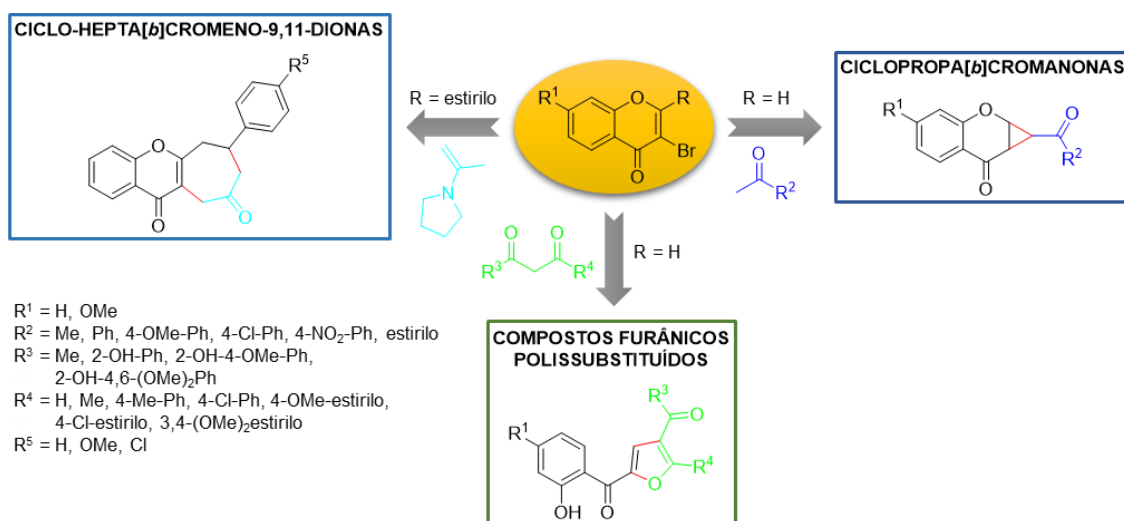


- (69) Proença, C.; Albuquerque, H. M. T.; Ribeiro, D.; Freitas, M.; Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Fernandes, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 381.
- (70) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777.
- (71) Figueiredo, A. G. P. R. *Transformações de cromona-3-carbaldeído e de (E)-o-di-hidroxi-2-estirilcromonas*; Tese de Doutorado: Universidade de Aveiro, **2008**.
- (72) Santos, C. M. M. *Transformações de cetonas  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas*; Tese de Doutorado: Universidade de Aveiro, **2007**.
- (73) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.
- (74) Albuquerque, H. M. T.; Santos, C. M. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2750.
- (75) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2877.
- (76) Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Silva, V. L. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3213.
- (77) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Lévai, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2593.
- (78) Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Tavares, H. R.; Cavaleiro, J. A. S.; Jimeno, M. L.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2031.
- (79) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1887.
- (80) de la Torre, M. D. L.; Rodrigues, A. G. P.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3581.
- (81) Vaz, P. A. A. M.; Pinto, D. C. G. A.; Rocha, D. H. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2012**, *23*, 2353.
- (82) Ronsein, G. E.; Miyamoto, S.; Bechara, E.; Mascio, P. D. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 563.
- (83) Tournaire, C.; Croux, S.; Maurette, M. T.; Beck, I.; Hocquaux, M.; Braun, A. M.; Oliveros, E. *J. Photochem. Photobiol., B* **1993**, *19*, 205.
- (84) Fernandes, E.; Carvalho, M.; Carvalho, F.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Lourdes Bastos, M. *Arch. Toxicol.* **2003**, *77*, 500.
- (85) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Filipe, P.; Santus, R.; Patterson, L. K.; Maziere, J.-C.; Cavaleiro, J. A. S.; Morliere, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3965.
- (86) Sun, H.; Chen, F.; Wang, X.; Liu, Z.; Yang, Q.; Zhang, X.; Zhu, J.; Qiang, L.; Guo, Q.; You, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 110.
- (87) Zhang, L.; Zhang, W.-G.; Ma, E.-L.; Wu, L.; Bao, K.; Wang, X.-L.; Wang, Y.-L.; Song, H.-R. *Arch. Pharm.* **2007**, *340*, 650.
- (88) Hu, M.; Brasseur, N.; Yildiz, S. Z.; van Lier, J. E.; Leznoff, C. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1789.
- (89) Hajipour, A. R.; Arbabian, M.; Ruoho, A. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8622.
- (90) Costa, D.; Fernandes, E.; Santos, J. L. M.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Lima, J. L. F. C. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *387*, 2071.
- (91) Rodrigues, E.; Mariutti, L. R.; Chiste, R. C.; Mercadante, A. Z. *Food Chem.* **2012**, *135*, 2103.
- (92) Fernandes, E.; Gomes, A.; Costa, D.; Lima, J. L. F. C. *Life Sci.* **2005**, *77*, 1983.
- (93) Whiteman, M.; Ketsawatsakul, U.; Halliwell, B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2002**, *962*, 242.



# Parte B

## Estudos de reatividade de 3-bromo(cromonas e 2-estirilcromonas) em reações de adição conjugada





# Capítulo 1

---

## INTRODUÇÃO GERAL



No presente capítulo apresentam-se os métodos descritos na literatura para a preparação de 3-bromo(cromonas e 2-estirilcromonas). Estes compostos foram utilizados como reagentes de partida para o desenvolvimento de novas rotas de síntese de ciclopropa[*b*]cromanonas, compostos furânicos polissubstituídos e ciclohepta[*b*]cromeno-9,11-dionas apresentadas nos capítulos seguintes. Para além disso, faz-se uma abordagem sobre reações de adição conjugada, nomeadamente 1,4 e 1,6, e em particular, sobre a utilização de derivados do tipo cromona/2-estirilcromona neste tipo de reações. Por fim, serão apresentados os principais objetivos deste trabalho.

### **1.1. MÉTODOS DE BROMAÇÃO: SÍNTESE DE 3-BROMO(CROMONAS E 2-ESTIRILCROMONAS)**

As 3-bromocromonas e seus derivados são precursores muito úteis para a preparação de diversos compostos heterocíclicos de oxigénio funcionalizados.

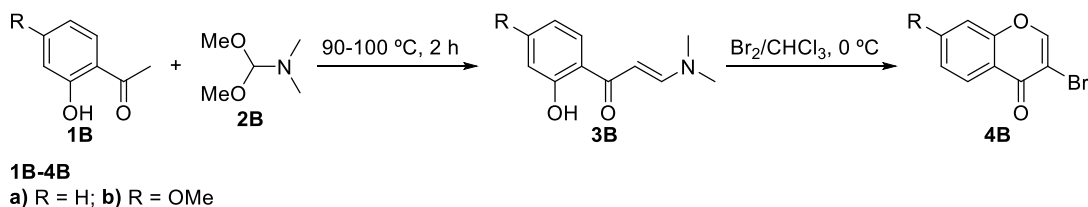
A síntese destes compostos pode ser alcançada através de duas vias diferentes, partindo de compostos acíclicos ou por bromação direta de compostos do tipo cromona.<sup>1</sup> Um dos métodos mais antigos de síntese de 3-bromocromonas descrito na literatura por Gammill consiste na  $\alpha$ -bromação e ciclização num só passo de enaminocetonas com bromo.<sup>2</sup> Como o bromo é tóxico e nocivo para o meio ambiente, têm vindo a ser desenvolvidos novos métodos de bromação ambientalmente mais favoráveis, empregando reagentes mais facilmente manuseáveis e que reajam mais suave e seletivamente em condições de reação sem solvente ou com o uso de solventes “verdes” como a água,<sup>3</sup> assim como sob irradiação com micro-ondas (MW).<sup>4</sup> Entre os agentes de bromação recentemente utilizados podem-se salientar a *N*-bromossuccinimida (NBS),<sup>3-5</sup> a 2,4,4,6-tetrabromociclo-hexa-2,5-dienona (TBCO),<sup>6</sup> o tribrometo de piridínio (PTB),<sup>7</sup> o brometo de cobre(II),<sup>8</sup> e o tribrometo de feniltrimetilamónio (PTT).<sup>9-11</sup>

No nosso grupo de investigação têm sido utilizados métodos que permitem a síntese de 3-bromo-2-ECs através de reações de bromação e ciclização de precursores apropriados num só passo, uma vez que permitem obter estes compostos de forma mais eficiente. Santos *et al.* descreveram a síntese de 3-bromo-2-ECs apresentando variados padrões de substituição usando PTT em THF à temperatura ambiente, a qual permitiu a  $\alpha$ -bromação de  $\beta$ -dicetonas seguida de ciclização num só passo.<sup>9</sup> Alternativamente, a

utilização de NBS sem solvente sob radiação MW permitiu a preparação de derivados de 3-bromo-2-ECs semelhantes.<sup>4</sup>

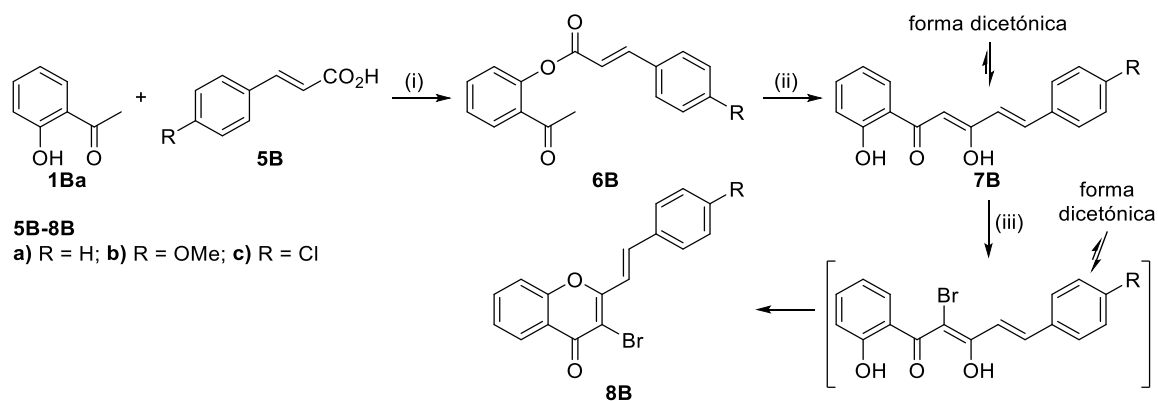
No presente trabalho, sintetizaram-se 3-bromo(cromonas e 2-estirilcromonas) através de métodos de bromação descritos na literatura, usando bromo e PTT como agentes de bromação, respectivamente.<sup>2,9</sup>

Assim, as 3-bromocromonas **4B** foram sintetizadas em dois passos (Esquema 1B), partindo da reação de 2'-hidroxiacetofenonas **1B** adequadamente substituídas com dimetilformamida dimetilacetil (2B, usada como reagente e solvente) a 90-100 °C durante 2 horas, originando as enaminocetonas **3B**. Em seguida, estes intermediários foram convertidos nas 3-bromocromonas **4Ba,b** correspondentes por tratamento com bromo, em clorofórmio a 0 °C.



Esquema 1B

Por sua vez, as (*E*)-3-bromo-2-ECs **8B** foram obtidas em três etapas (Esquema 2B), iniciando-se a síntese pela cinamoilação da 2'-hidroxiacetofenona (**1Ba**), originando as 2'-cinamoiloxiacetofenonas **6B** que, após tratamento com base, foram transformadas em 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **7B**, as quais existem em equilíbrio com a correspondente forma enólica. Estas pentadienonas sofreram de seguida, num passo único, bromação e ciclização na presença de PTT para dar origem às (*E*)-3-bromo-2-ECs pretendidas **8Ba-c**.



Reagentes e condições: (i) POCl<sub>3</sub>, piridina, 60 °C; (ii) KOH, DMSO, temp. amb.; (iii) PTT, THF, temp. amb.

Esquema 2B

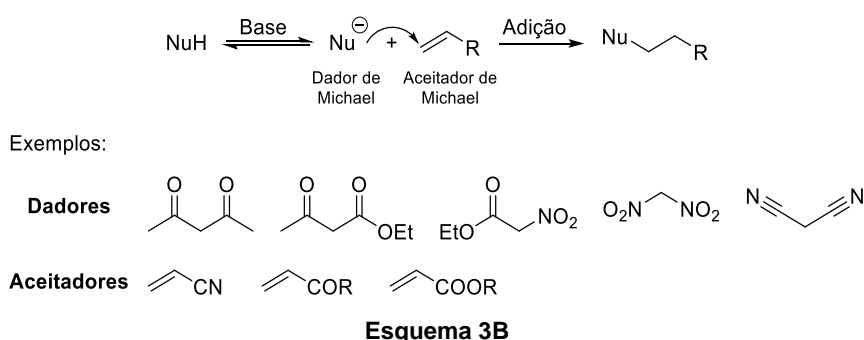


## 1.2. REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA

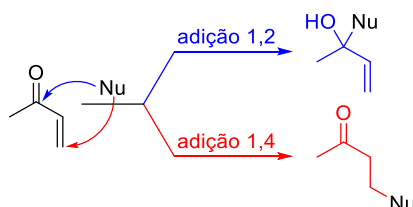
A formação de ligações C–C é fundamental na construção de moléculas orgânicas complexas. O desenvolvimento de novos procedimentos sintéticos capazes de formar seletivamente este tipo de ligações sob condições de reação suaves é um campo de investigação ativo. Assim, as reações de adição conjugada de nucleófilos de carbono a alcenos pobres em eletrões são um dos métodos mais importantes para a formação de ligações C–C, disponíveis para os químicos orgânicos. Estas reações podem ser manipuladas de maneira a ultrapassar as principais questões de seletividade associadas a este tipo de processos: regioseletividade (adição 1,2 *versus* 1,4 para sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados e adição 1,2 *versus* 1,4 *versus* 1,6 para sistemas  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -di-insaturados) e estereosseletividade (formação assimétrica de novas ligações C–C).<sup>12,13</sup> Para isso, várias abordagens organocatalíticas e catalisadas por metais de transição têm vindo a ser desenvolvidas.<sup>14,15</sup>

### 1.2.1. Adição de Michael

A adição de Michael, também designada por adição conjugada 1,4, consiste na adição de nucleófilos de carbono a olefinas, geralmente catalisada por bases. No Esquema 3B representa-se uma reação de adição de Michael genérica, onde o nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ), denominado dador de Michael, pode ser um carbanião resultante de desprotonação promovida pela base. Compostos contendo grupos metilénicos ativados são frequentemente utilizados como dadores de Michael, os quais podem ser transformados em carbaníões muito reativos dependendo do carácter sacador de eletrões dos substituintes, tais como grupos nitro e ciano, tornando o protão ácido muito lábil e de fácil remoção por bases. O substituinte R no alceno ativado, denominado de aceitador de Michael, é geralmente um grupo carbonilo ou ciano.



A adição de diferentes nucleófilos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados pode ocorrer por adição conjugada à ligação dupla  $C\alpha=C\beta$  (adição 1,4) ou por adição direta ao grupo carbonilo  $C=O$  (adição 1,2) (Esquema 4B). A maneira como os nucleófilos reagem depende das condições de reação, da natureza dos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e do tipo de nucleófilo. Assim, nucleófilos de carbono “moles” (tais como malonatos) tendem a reagir em C- $\beta$ , levando à adição conjugada 1,4, enquanto que os “duros” (tais como reagentes organometálicos) tendem a reagir no carbono carbonílico do aceitador de Michael. O uso de cobre e de espécies de organocobre têm vindo a ser largamente utilizadas para evitar a adição direta 1,2 deste tipo de reagentes, promovendo a adição conjugada 1,4.<sup>16,17</sup>



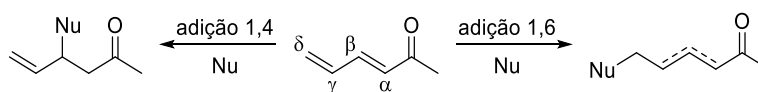
**Esquema 4B.** Competição entre adições 1,2 e 1,4 de um nucleófilo a um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Nucleófilos de oxigénio,<sup>18</sup> azoto<sup>19</sup> e enxofre<sup>20</sup> podem também participar em adições de Michael em que geralmente um prefixo oxa-, aza- e tio-, respetivamente, é adicionado ao nome para diferenciar o tipo de nucleófilo utilizado. Estas reações tornaram-se uma ferramenta eficaz e amplamente utilizada em diversas áreas da química tais como: síntese de produtos naturais,<sup>18,19,21</sup> química de materiais,<sup>20</sup> síntese de polímeros para aplicação em tecnologias emergentes,<sup>22</sup> entre outras.

### 1.2.2. Adição conjugada 1,6

As adições conjugadas 1,6 estão menos desenvolvidas do que as homólogas 1,4, devido à maior reatividade da posição  $\beta$  em comparação com a posição  $\delta$ , o que deriva provavelmente da fraca propagação dos efeitos eletrónicos através do sistema conjugado  $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -di-insaturado. De acordo com o princípio da vinilogia, a propagação dos efeitos eletrónicos exercida por um grupo funcional ocorre através do sistema conjugado, tipicamente uma ligação dupla. Portanto, no que respeita às reações de adição conjugada 1,6, a propagação dos efeitos eletrónicos de um grupo funcional específico não é limitada a uma única insaturação. A presença de uma segunda insaturação que estende o sistema  $\pi$  deve, em teoria, originar outro possível sítio para

ataque nucleofílico na posição  $\delta$  (Esquema 5B). Porém, a nova ligação C–C pode também ser formada na posição  $\beta$ , deixando uma ligação dupla não conjugada livre.



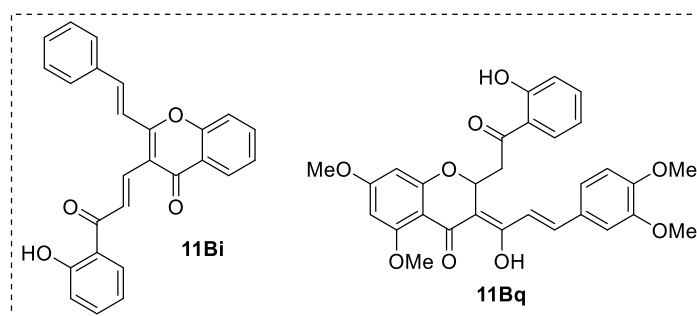
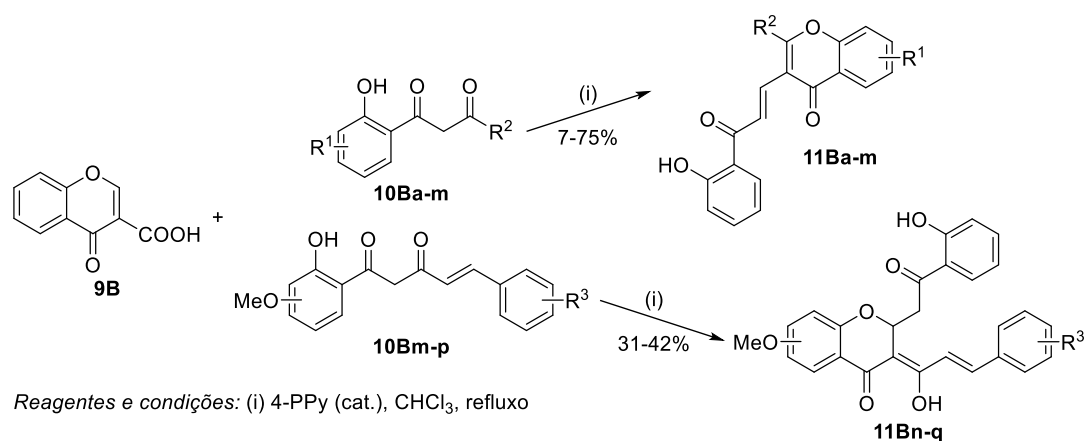
**Esquema 5B.** Possíveis estruturas resultantes de adições conjugadas 1,4 e 1,6 de um nucleófilo a um sistema carbonílico  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturado.<sup>12,13</sup>

A presença de vários sítios eletrofílicos num sistema conjugado estendido aumenta a dificuldade em controlar a regioseletividade. O maior interesse na química de adições conjugadas tem a ver com os fatores responsáveis pela seleção de um sítio em detrimento de outro, especialmente quando a adição 1,6 ocorre preferencialmente à mais comum adição 1,4.

Existem três fatores principais que parecem favorecer a adição 1,6: efeitos estéricos, eletrônicos e a natureza do nucleófilo adicionado, e qualquer um destes pode predominar e controlar o curso da reação.<sup>13</sup>

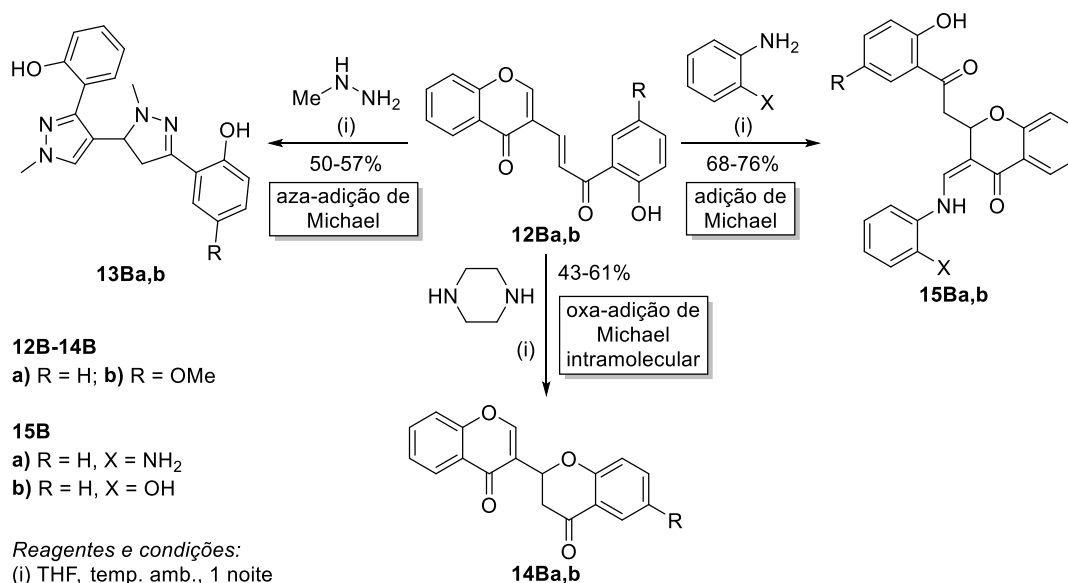
### 1.2.3. Derivados de cromonas em reações de adição conjugada

Um dos interesses do nosso grupo de investigação consiste no estudo da reatividade de compostos do tipo cromona e 2-estirilcromona em reações de adição conjugada 1,4 e 1,6. Em seguida, apresentar-se-ão alguns dos trabalhos desenvolvidos neste âmbito. Talhi *et al.* descreveram a síntese num só passo de novas benzopirran-4-onas, envolvendo a adição de Michael de compostos 1,3-dicarbonilo **10Ba-p** ao ácido cromona-3-carboxílico (**9B**), na presença de uma quantidade catalítica de 4-pirrolidinopiridina (4-PPy), em clorofórmio a refluxo (Esquema 6B).<sup>23</sup> Assim, obtiveram cromonas, flavonas e 2-ECs contendo uma unidade (2-hidroxifenil)-3-oxoprop-1-enilo **11Ba-m**, juntamente com cromanonas 2,3-dissubstituídas **11Bn-q** incorporando uma unidade do tipo curcumina, estruturas importantes para atividades biológicas. Os novos compostos sintetizados foram estudados pelas suas propriedades anticancerígena e antioxidante. Em suma, a 2-EC **11Bi** e a cromanona **11Bq** (Esquema 6B) revelaram-se os compostos mais promissores em termos de potencial terapêutico e quimiopreventivo, devido ao espectro de atividades apresentadas por estes dois compostos *in vitro* e na sua toxicidade seletiva para as células cancerígenas.



Esquema 6B

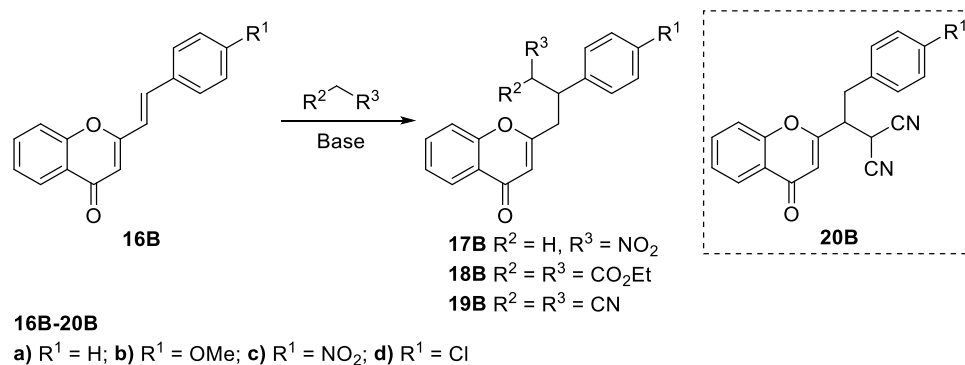
Hassaine *et al.* descreveram a transformação de (*E*)-3-[3-(2-hidroxiaril)-3-oxoprop-1-en-1-il]cromonas **12Ba,b** na presença de metil-hidrazina e bisnucleófilos aromáticos, envolvendo diferentes adições de Michael (Esquema 7B).<sup>24</sup> Em geral, estas reações levaram à transformação do anel de cromona via abertura do anel de pirona ou heterociclização, originando novos diazóis **13Ba,b** e (*Z*)-3-aminometilenocromanonas **15Ba,b**, respetivamente. A piperazina catalisou o fecho intramolecular do anel de cromanona no composto de partida, produzindo díades do tipo cromona-cromanona **14Ba,b**.



Esquema 7B

Os primeiros exemplos de adição conjugada 1,6 de nucleófilos a (*E*)-2-ECs foram recentemente descritos pelo nosso grupo de investigação.<sup>25,26</sup> A adição conjugada 1,6 de nitrometano (**17B**) a (*E*)-2-ECs *p*-substituídas **16B** foi realizada na presença de uma quantidade catalítica de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (Esquema 8B). Silva *et al.* observaram que apenas ocorreu adição 1,6 do grupo nitrometano ao sistema carbonílico 3,2:α,β-di-insaturado das (*E*)-2-ECs, tendo obtido os produtos desejados **17Ba-d** em bons rendimentos (72-84%).<sup>26</sup> Na sequência deste trabalho, os mesmos autores estudaram a adição de malonato de etilo (**18B**) e malononitrilo (**19B**) às (*E*)-2-ECs **16B** (Esquema 8B).<sup>25</sup> A reação de adição conjugada 1,6 de malonato de etilo (**18B**) às 2-ECs **16B** na presença de uma quantidade catalítica de etóxido de sódio como base originou os derivados correspondentes **18Ba-d** em rendimentos baixos a moderados (8-54%), havendo recuperação de algum reagente de partida.

Relativamente à adição conjugada 1,6 de malononitrilo (**19B**) às 2-ECs **16B**, esta reação foi realizada na presença de uma quantidade catalítica de piperidina como base. Os produtos **19Ba-d** foram obtidos em rendimentos baixos a moderados (14-53%), juntamente com os subprodutos **20Ba-d** (2-12%) resultantes da adição de malononitrilo à posição α das 2-ECs **16B**. Estes subprodutos só foram observados nas reações realizadas com este nucleófilo.



**Esquema 8B**

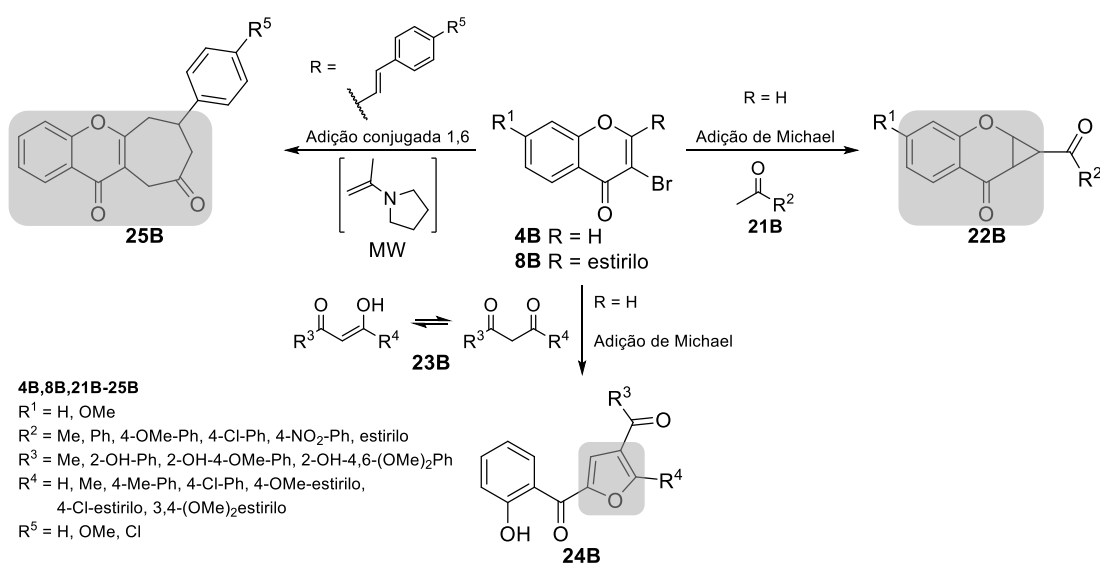
### 1.3. OBJETIVOS DO TRABALHO – ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

Os compostos heterocíclicos representam estruturas ideais para a elaboração e o aumento da diversidade molecular de potenciais fármacos, uma vez que estão presentes em muitos produtos naturais e são os constituintes de vários agentes terapêuticos. Assim, a disponibilidade de procedimentos sintéticos simples que permitam a preparação de diferentes heterociclos com grupos funcionalizáveis como substituintes é um campo de investigação ativo para os químicos orgânicos e medicinais.

O grupo de investigação em Química Orgânica e Produtos Naturais da Universidade de Aveiro tem desenvolvido novas rotas de síntese para a preparação de diferentes famílias de compostos heterocíclicos com relevância farmacológica, como por exemplo, pirazóis através da reação de 3-bromo- e 3-iodo-2-ECs com hidrato de hidrazina,<sup>4</sup> e xantonas através de reações de Heck de 3-bromo-2-ECs com estirenos.<sup>9</sup> Em ambos os casos utilizam-se (*E*)-3-halo-2-ECs como reagentes de partida.

O presente trabalho é a continuação da procura de novos compostos heterocíclicos altamente funcionalizados com relevância do ponto de vista farmacológico. Assim, explorando as características químicas singulares de derivados de 3-bromocromonas, sintetizaram-se três diferentes famílias de heterociclos contendo oxigénio: ciclopropa[*b*]cromanonas **22B**, compostos furânicos polissubstituídos **24B** e ciclohepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B** (Esquema 9B). Desenvolveram-se metodologias de síntese semelhantes baseadas em reações *tandem*, iniciadas por adições conjugadas 1,4 ou 1,6 de metilcetonas **21B**, compostos 1,3-dicarbonilo **23B** ou enaminas derivadas de acetona a 3-bromocromonas **4B** ou 3-bromo-2-ECs **8B**.

No caso específico da síntese das ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B** utilizou-se radiação MW como método alternativo de aquecimento. A irradiação com MW aplicada à síntese orgânica tornou-se numa ferramenta muito útil, devido às suas conhecidas vantagens em relação ao aquecimento convencional, tais como condições de reação mais suaves, tempos de reação mais curtos, rendimentos mais elevados e menos subprodutos, e ainda a possibilidade de modelação da seletividade (químio-, regio- e estereosseletividade).<sup>27</sup> O nosso grupo de investigação tem vindo a usar radiação MW para realizar principalmente transformações de Diels-Alder (DA) em diferentes substratos.<sup>28-30</sup> Algumas destas reações de cicloadição não ocorreram sob aquecimento convencional, mas prontamente foram levadas a cabo sob a ação de MW.<sup>28</sup>



**Esquema 9B.** Estratégia de síntese de ciclopropa[*b*]cromanonas **22B**, compostos furânicos polissubstituídos **24B** e ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B**, partindo de 3-bromocromonas **4B** ou 3-bromo-2-ECs **8B**.





## Capítulo 2

---

# SÍNTESE DE CICLOPROPA[*b*]CROMANONAS



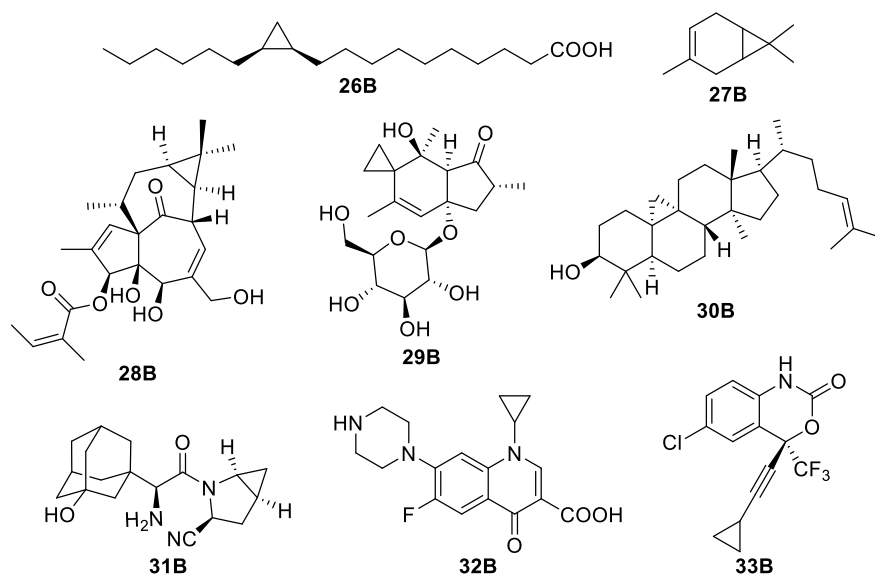
## 2.1. CICLOPROPANOS

Os compostos contendo unidades de ciclopropano apresentam grande interesse em síntese orgânica por constituírem eles mesmos um alvo de síntese ou funcionarem como substratos para posteriores transformações, podendo originar estruturas complexas e desafiadoras do ponto de vista químico. O vasto leque de aplicações sintéticas e biológicas dos ciclopropanos tem despoletado um interesse crescente por parte da comunidade científica, nomeadamente no que respeita à síntese e transformação do anel de três membros.

### 2.1.1. Ocorrência natural e propriedades biológicas de ciclopropanos

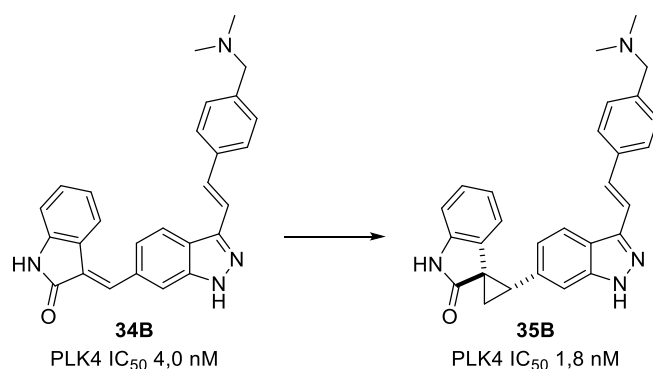
O anel de ciclopropano pode ser encontrado em diversos produtos naturais, como por exemplo o ácido lactobacílico (**26B**), um ácido gordo de ocorrência natural que foi isolado de lípidos de *Lactobacillus arabinosus* e *L. casei*,<sup>31</sup> o 3-careno (**27B**), um monoterpene bicíclico que ocorre naturalmente como um dos constituintes da terebentina; o mebutato de ingenol (**28B**), um éster diterpénico encontrado na seiva da planta *Euphorbia peplus* e que é a substância ativa de um medicamento recentemente aprovado (Picato<sup>®</sup>) para o tratamento da queratose actínica; o ptaquilosídeo (**29B**), um norsesquiterpeno glicosilado isolado do feto *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*,<sup>32</sup> o cicloartenol (**30B**), um esteroide que pode ser encontrado em diversas plantas (Figura 1B); entre outros.<sup>33,34</sup>

Este anel de três membros é considerado um farmacóforo essencial incorporado em vários fármacos aprovados, como por exemplo a saxagliptina (**31B**, Onglyza<sup>®</sup>), um medicamento indicado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2; a ciprofloxacina (**32B**), um antibiótico pertencente à família das fluoroquinolonas; o efavirenz (**33B**), um medicamento antirretrovírico que combate a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (Figura 1B); e em muitos outros fármacos sintéticos.<sup>35</sup>



**Figura 1B.** Exemplos de produtos naturais e fármacos contendo um anel de ciclopropano.

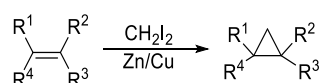
Devido às comprovadas propriedades biológicas de compostos contendo um anel de ciclopropano são vários os exemplos descritos na literatura de novas moléculas contendo este anel e a sua avaliação como potenciais agentes antitumorais,<sup>36,37</sup> antivíricos,<sup>38,39</sup> agonistas seletivos para a serotonina 2C,<sup>40</sup> inibidores seletivos da recaptação da serotonina,<sup>41</sup> peptidomiméticos,<sup>42,43</sup> entre outros. Recentemente, Sampson *et al.* descreveram a síntese de 2-(1*H*-indazol-6-il)espiro(ciclopropan-1,3'-indolin)-2'-onas **35B** e a sua otimização como novos agentes anticancerígenos.<sup>37</sup> Este estudo revelou que a substituição do espaçador do tipo alceno por um anel de ciclopropano serviu para desfazer a planaridade das moléculas e originou potentes inibidores de PLK4 com propriedades físico-químicas, de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e farmacocinéticas melhoradas (Esquema 10B).



**Esquema 10B**

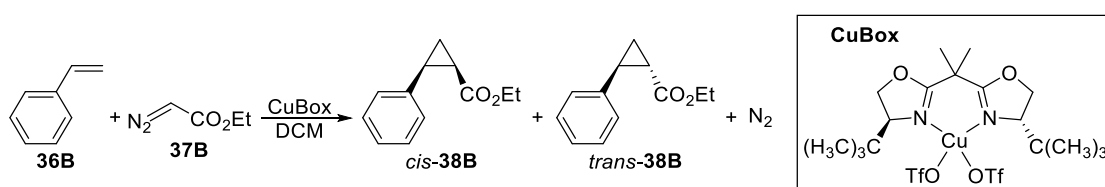
### 2.1.2. Métodos de síntese de ciclopropanos

Existem vários métodos bem conhecidos para a síntese de compostos à base de ciclopropano.<sup>35,44</sup> A reação de Simmons-Smith é um método clássico que consiste na ciclopropanação de alcenos envolvendo um carbenóide de zinco. O reagente de Simmons-Smith é formado a partir da reação *in situ* de di-iodometano com zinco e em seguida, o carbenóide de zinco  $[\text{ICH}_2\text{ZnI} \rightleftharpoons (\text{ICH}_2)_2\text{Zn}]$  formado sofre adição à ligação  $\pi$  produzindo um ciclopropano (Esquema 11B). Várias variantes desta metodologia têm sido desenvolvidas,<sup>45-48</sup> nomeadamente do reagente de Simmons-Smith ao substituir os materiais de partida por outros mais facilmente manipuláveis.



**Esquema 11B.** Reação de Simmons-Smith tradicional.

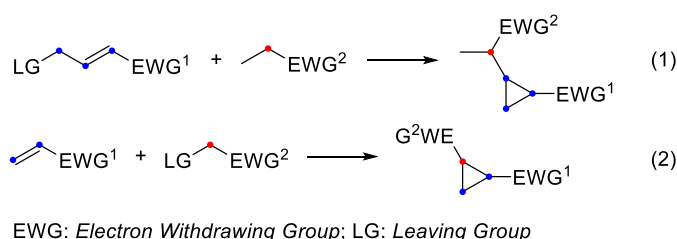
Outro método muito utilizado para a ciclopropanação de olefinas consiste na decomposição de diazoalcanos catalisada por metais de transição. Esta metodologia tem sido extensivamente estudada, devido ao facto de permitir sínteses altamente eficazes e estereocontroladas de ciclopropanos funcionalizados na presença de catalisadores à base de cobre, ródio, ruténio, paládio, entre outros.<sup>49-52</sup> Como exemplo, um grupo de investigação da Universidade de Aveiro tem estado envolvido no desenvolvimento de novos catalisadores heterogéneos com base em complexos de bis(oxazolinas)cobre(II) (CuBox) encapsulados em zeólitos para a ciclopropanação de estireno (**36B**) com diazoacetato de etilo (**37B**) (Esquema 12B).<sup>49</sup> Os autores verificaram que esta transformação é diastereosseletiva, originando maioritariamente ciclopropanos com configuração *trans*.



**Esquema 12B**

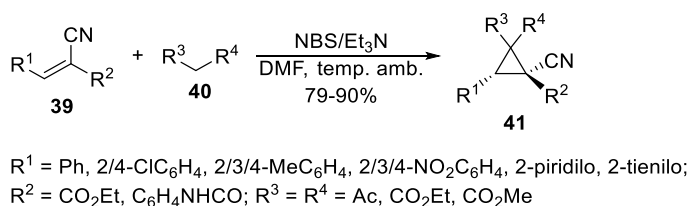
As chamadas reações de fecho de anel iniciado por adição de Michael (MIRC, do inglês *Michael-initiated ring-closure*) são outro método muito usado para a preparação de ciclopropanos.<sup>53-56</sup> Esta metodologia envolve uma adição conjugada a alcenos electrofílicos, seguida de uma substituição nucleofílica intramolecular. Esta

transformação ocorre quando o nucleófilo ou o alceno pobre em elétrons contêm um grupo de saída numa posição apropriada. Assim, existem dois tipos de reações MIRC: a reação de um alceno pobre em elétrons contendo um grupo de saída, o qual reage com um nucleófilo gerado sob as condições de reação [Esquema 13B (1)]; e a reação entre um alceno pobre em elétrons e um nucleófilo contendo um grupo de saída [Esquema 13B (2)]. No primeiro caso, todos os carbonos que formam o anel de ciclopropano derivam do alceno, enquanto que no segundo caso, o ciclopropano formado contém dois carbonos do alceno e um carbono do nucleófilo.<sup>57</sup>



**Esquema 13B**

Xin *et al.* descreveram recentemente a síntese diastereosseletiva de ciclopropanos funcionalizados **41B** através de um processo em cascata que envolve uma halogenação/reação MIRC de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados **39B** e compostos metilénicos ativados **40B** (Esquema 14B).<sup>53</sup> O tratamento dos reagentes **39B** e **40B** com *N*-bromossuccinimida na presença de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) em DMF à temperatura ambiente originou os ciclopropanos desejados em rendimentos muito bons (79-90%).

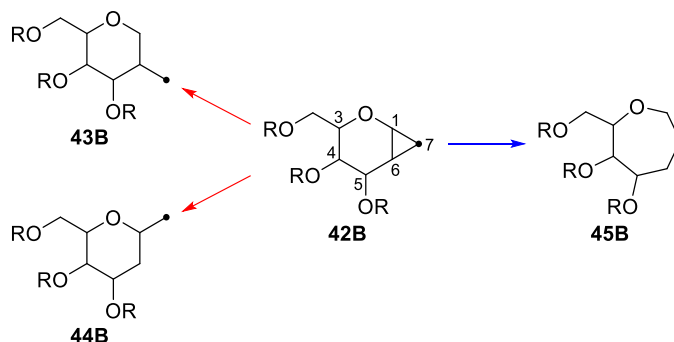


**Esquema 14B**

### 2.1.3. Aplicações de ciclopropanos em síntese orgânica

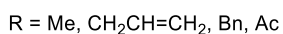
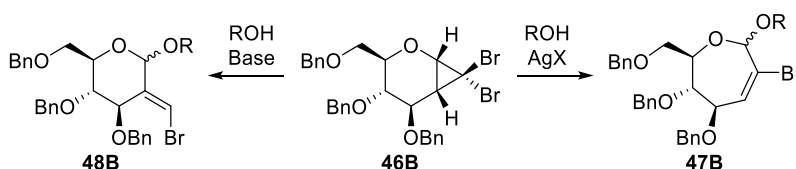
Para além da perspetiva biológica, os ciclopropanos são intermediários chave em síntese orgânica, podendo sofrer reações úteis de abertura ou expansão do anel.<sup>58,59</sup> Para um sistema bicíclico ciclopropano-açúcar genérico como o **42B** são possíveis dois tipos de clivagem do anel de ciclopropano (Esquema 15B). A maioria das clivagens deste anel ocorrem pelas vias vermelhas, nas quais as ligações 1,7 e 6,7 são

quebradas, originando os produtos ramificados **43B** e **44B**, respectivamente. Tais reações podem ser consideradas como reações de abertura do anel de ciclopropano, visto que este anel é aberto enquanto o anel de pirano permanece inalterado. Alternativamente, a clivagem da ligação 1,6 origina produtos como o **45B** através da via azul. Esta via origina um anel simples, não ramificado, com um carbono a mais do que o maior anel do material de partida. Esta transformação é geralmente designada de expansão de anel.<sup>60</sup>



Esquema 15B

Hewitt e Harvey sintetizaram 2-bromo-oxepinas **47B** através de uma reação de expansão promovida por prata(I) de um açúcar *gem*-di-halociclopropanado derivado do D-glucal **46B** (Esquema 16B). Por outro lado, a clivagem do anel de ciclopropano na presença de uma base levou à obtenção de piranosídeos ramificados em C-2 **48B**.

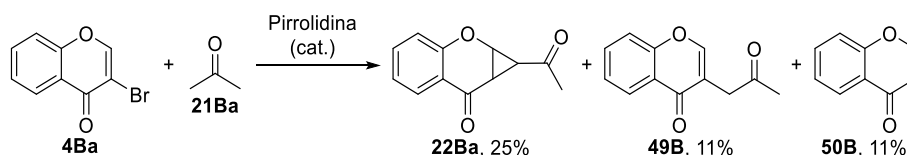


Esquema 16B

O trabalho descrito no presente capítulo reporta a síntese num só passo de ciclopropanos fundidos com cromanonas através de uma reação MIRC de 3-bromocromanonas e metilcetonas ativadas, ambas adequadamente substituídas. Assim, preparou-se uma série de novas ciclopropa[b]cromanonas contendo diversas unidades funcionais tais como acetilo, benzoílo e estirilo, as quais podem apresentar atividades biológicas promissoras, uma vez que combinam as excelentes propriedades biológicas de ciclopropanos e cromanonas.<sup>23</sup>

## 2.2. SÍNTESE DE CICLOPROPA[*b*]CROMANONAS

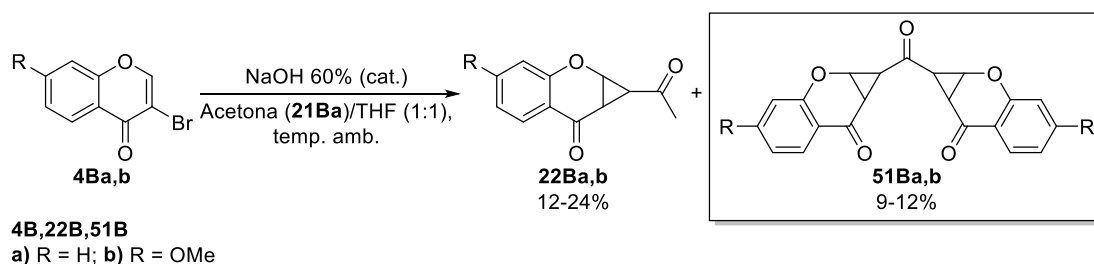
A primeira abordagem à síntese de ciclopropa[*b*]cromanonas envolveu a reação da 3-bromocromona (**4Ba**) com acetona (**21Ba**, usada como reagente e solvente) na presença de uma quantidade catalítica de pirrolidina.<sup>61</sup> Em 72 horas de monitorização da reação por TLC, observou-se a formação gradual da 1-acetilciclopropa[*b*]cromanona (**22Ba**) desejada, a qual acabou por ser isolada em rendimento baixo (25%), juntamente com dois produtos minoritários, tendo-se recuperado ainda algum reagente de partida. Os subprodutos desta reação foram identificados por RMN de <sup>1</sup>H como a 3-(2-oxopropil)-4*H*-cromen-4-ona (**49B**, 11%), resultante da abertura do anel de ciclopropano, e a 4*H*-cromen-4-ona (**50B**, 11%), formada pela desalogenação do reagente de partida **4Ba** (Esquema 17B e Tabela 1B, ensaio 1).



Esquema 17B

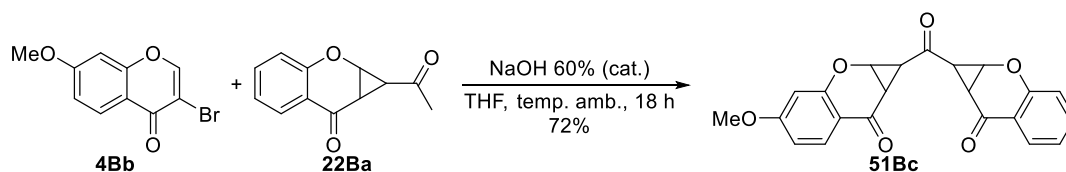
Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação assim como evitar a formação de subprodutos testou-se esta reação na presença de uma base mais forte, uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60%. Assim, a adição desta base a uma solução de 3-bromocromona (**4Ba**) numa mistura de acetona (**21Ba**) e THF (1:1) a refluxo durante 48 horas permitiu o isolamento de apenas o produto desejado **22Ba** em rendimento mais elevado (47%) (Tabela 1B, ensaio 2). Quando a mesma reação foi realizada à temperatura ambiente, após poucas horas, verificou-se a formação de **22Ba** (24%) e dois produtos minoritários, correspondendo a uma mistura diastereomérica do dímero 1,1'-carbonilbis(ciclopropa[*b*]cromanona) (**51Ba**, 9%) (Tabela 1B, ensaio 3). Observaram-se resultados semelhantes quando se usou a 3-bromo-7-metoxicromona (**4Bb**), levando à preparação da 1-acetil-4-metoxiciclopropa[*b*]cromanona (**22Bb**), a qual foi o único produto isolado (34%) na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60% em acetona/THF (1:1) a refluxo, enquanto à temperatura ambiente, este composto foi obtido em 12% de rendimento juntamente com uma mistura diastereomérica do dímero **51Bb** (12%) (Esquema 18B).





Esquema 18B

Os dímeros 1,1'-carbonilbis(ciclopropa[*b*]cromanona) **51Ba,b** atraíram a nossa atenção devido à sua estrutura simétrica. De maneira a investigar a possibilidade de preparar estas moléculas usando a metodologia anteriormente descrita, testou-se a reação da 3-bromo-7-metoxicromona (**4Bb**) com a pré-sintetizada 1-acetilciclopropa[*b*]cromanona (**22Ba**, a qual se comporta como uma metilcetona, visto que possui um grupo metilo ativado). Esta reação originou uma mistura de dois diastereómeros do dímero 4-metoxi-1-(7-oxo-1,1a,7,7a-tetra-hidrociclopropa[*b*]cromeno-1-carbonil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona (**51Bc**) em bom rendimento (72%) (Esquema 19B).



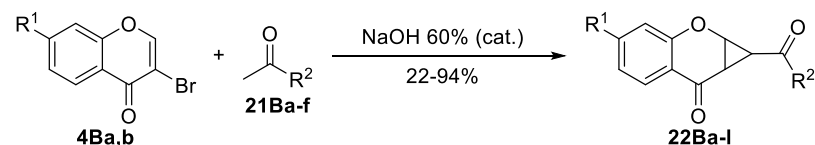
Esquema 19B

Estes estudos foram posteriormente estendidos à síntese de diferentes ciclopropa[*b*]cromanonas usando metilcetonas ativadas tais como acetofenonas **21Bb-e** e a benzilidenoacetona (**21Bf**) (Esquema 20B). Os melhores resultados foram obtidos usando uma quantidade catalítica de solução aquosa de hidróxido de sódio a 60%, em THF à temperatura ambiente, permitindo a preparação de 1-benzoil e 1-cinamoilciclopropa[*b*]cromanonas **22Bc-I** em rendimentos baixos a excelentes (22-94%) (Tabela 2B). O derivado **22Be** foi obtido em rendimento baixo (22%), recuperando-se reagente de partida **4Ba** e *p*-metoxiacetofenona (**21Bc**). Os aumentos da temperatura de reação assim como da quantidade de base utilizada não favoreceram a reação (Tabela 1B, ensaios 4 e 5).

**Tabela 1B.** Otimização das condições de reação para a preparação de ciclopropa[*b*]cromanonas **22B**.

Ensaio	Metilcetona	Base	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Produto(s) / $\eta$ (%)				
						22B	49B	50B	51B	24Ba
1	21Ba	pirrolidina <sup>a</sup>	acetona	72	refluxo	22Ba, 25	11	11	—	—
2	21Ba	NaOH 60% <sup>a</sup>	acetona/THF (1:1)	48	refluxo	22Ba, 47	—	—	—	—
3	21Ba	NaOH 60% <sup>a</sup>	acetona/THF (1:1)	5	temp. amb.	22Ba, 24	—	—	51Ba, 9	—
4	21Bc	NaOH 60% <sup>a</sup>	THF	96	temp. amb.	22Be, 22	—	—	—	—
5	21Bc	NaOH 60% <sup>b</sup>	THF	48	refluxo	22Be, 23	—	—	—	—
6	23Ba	NaOH 60% <sup>a</sup>	THF	48	refluxo	—	—	—	—	49

<sup>a</sup> 1 gota por 50 mg de reagente de partida **4Ba,b**; <sup>b</sup> 2 gotas por 50 mg de reagente de partida **4Ba,b**.



**4Ba,b**

a) R<sup>1</sup> = H

b) R<sup>1</sup> = OMe

**21Ba-f**

a) R<sup>2</sup> = Me

b) R<sup>2</sup> = Ph

c) R<sup>2</sup> = *p*-OMe-Ph

d) R<sup>2</sup> = *p*-Cl-Ph

e) R<sup>2</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph

f) R<sup>2</sup> = CH=CH-Ph

**22Ba-l**

a) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (47%)

b) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Me (34%)

c) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (76%)

d) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Ph (82%)

e) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *p*-OMe-Ph (22%)

f) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = *p*-OMe-Ph (46%)

g) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *p*-Cl-Ph (83%)

h) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = *p*-Cl-Ph (83%)

i) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph (94%)

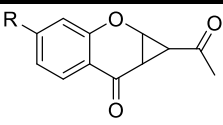
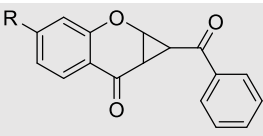
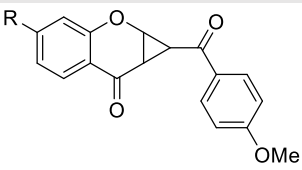
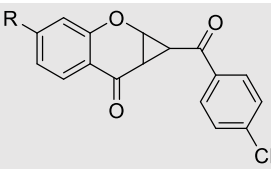
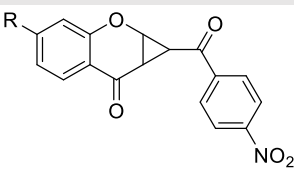
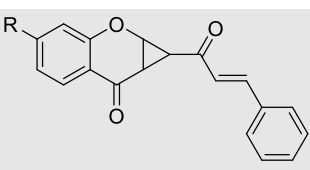
j) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph (93%)

k) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH=CH-Ph (60%)

l) R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = CH=CH-Ph (55%)

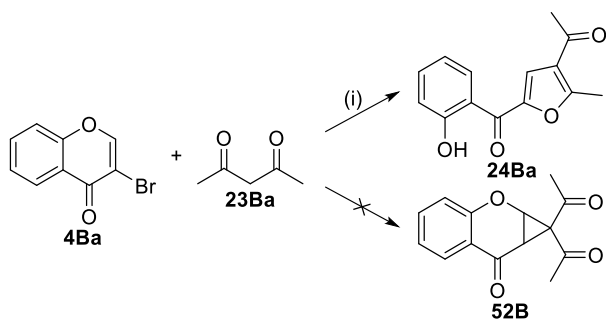
### Esquema 20B

**Tabela 2B.** Estruturas, tempos de reação e rendimentos obtidos na síntese das 1-acetil, 1-benzoil e 1-cinamoilciclopropa[b]cromanonas **22Ba-l**.

Estrutura	Composto	R	Tempo (h)	$\eta$ (%)
	<b>22Ba<sup>a</sup></b>	H	48	47
	<b>22Bb<sup>a</sup></b>	OMe	48	34
	<b>22Bc<sup>b</sup></b>	H	24	76
	<b>22Bd<sup>b</sup></b>	OMe	17	82
	<b>22Be<sup>b</sup></b>	H	96	22
	<b>22Bf<sup>b</sup></b>	OMe	28	46
	<b>22Bg<sup>b</sup></b>	H	24	83
	<b>22Bh<sup>b</sup></b>	OMe	24	83
	<b>22Bi<sup>b</sup></b>	H	24	94
	<b>22Bj<sup>b</sup></b>	OMe	5	93
	<b>22Bk<sup>b</sup></b>	H	24	60
	<b>22Bl<sup>b</sup></b>	OMe	96	55

Reagentes e condições: <sup>a</sup> 3-Bromocromona **4Ba,b**, NaOH 60% (cat.), acetona (**21Ba**)/THF (1:1), refluxo; <sup>b</sup> 3-Bromocromona **4Ba,b** (0,20 mmol), metilcetona **21Bb-f** (0,22 mmol), NaOH 60% (cat.), THF, temp. amb..

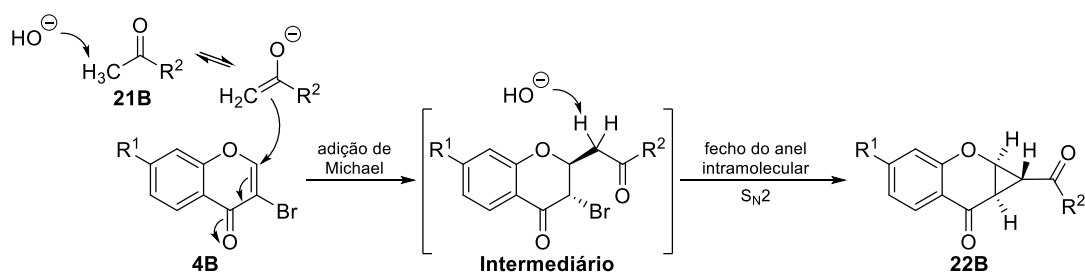
Ainda no âmbito da preparação de diferentes ciclopropa[b]cromanonas resolveu-se testar a reação da 3-bromocromona (**4Ba**) com acetilacetona (**23Ba**), um composto 1,3-dicarbonilo que apresenta um grupo metileno muito ativado, usando a mesma metodologia. No entanto, por RMN de <sup>1</sup>H verificou-se a formação de um furano polissubstituído **24Ba** em vez da ciclopropa[b]cromanona esperada **52B** (Esquema 21B e Tabela 1B, ensaio 6). A síntese de compostos furânicos polissubstituídos por reação de 3-bromocromonas com compostos 1,3-dicarbonilo será abordada no próximo capítulo desta dissertação.



Reagentes e condições: (i) NaOH 60% (cat.), THF, refluxo, 48 h

**Esquema 21B**

O mecanismo proposto para a síntese das ciclopropa[*b*]cromanonas **22B** inicia-se com a adição de Michael das metilcetonas **21B** ao sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado das 3-bromocromonas **4B**, originando um intermediário 3-bromocromanona, o qual possui um grupo metileno muito ativado capaz de sofrer desprotonação. Em seguida, o carbaníon resultante sofre uma substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) intramolecular do 3-bromo dando origem ao fecho do anel de ciclopropano (Esquema 22B).



**Esquema 22B**

Esta transformação MIRC requer o uso de metilcetonas ativadas. Nesse sentido, as acetofenonas são excelentes dadores de Michael, observando-se uma diferença na sua reatividade de acordo com a *p*-substituição apresentada, influenciando o rendimento da reação. Então, a presença de um grupo sacador de elétrons como o grupo nitro na posição *para* do grupo arilo (**22Bi,j**) aumenta o rendimento da reação, uma vez que aumenta a acidez do próton  $\alpha$ , o que favorece a desprotonação de maneira a promover a iniciação da reação MIRC. Pelo contrário, a presença de um grupo metoxilo (**22Be,f**) diminui o rendimento da reação, uma vez que este grupo é dador de elétrons o que faz com que o próton  $\alpha$  se torne menos ácido.

## 2.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE CICLOPROPA[b]CROMANONAS

### 2.3.1. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados por ressonância magnética nuclear

O assinalamento das ressonâncias de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das ciclopropa[b]cromanonas **22Ba-l** sintetizadas foi realizado com base em experiências de RMN mono e bidimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC). As características mais importantes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (1-acetil e 1-benzoil)ciclopropa[b]cromanonas **22Ba-j** são os três duplos dupletos a  $\delta$  2,62-3,38; 2,83-3,19 e 4,71-4,95 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel de ciclopropano H-1, H-7a e H-1a, respetivamente, formando um sistema AMX (Figura 2B). A presença de um grupo arilo em C-1' causa um efeito desprotetor na ressonância destes prótons, sendo mais pronunciado para o próton H-1 como foi observado para as 1-benzoilciclopropa[b]cromanonas **22Bc-j**. A ressonância deste próton aparece a valores mais elevados de frequência ( $\delta$  3,26-3,38 ppm) no caso dos derivados 1-benzoil-substituídos **22Bc-j** do que para os derivados 1-acetil-substituídos **22Ba,b** ( $\delta$  2,62-2,68 ppm) (Figura 2B). Outra característica importante nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 1-acetilciclopropa[b]cromanonas **22Ba,b** é a presença de um singuleto a  $\delta$  2,35-2,36 ppm correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo 1'-CH<sub>3</sub>. Para os derivados 1-cinamoilciclopropa[b]cromanona **22Bk,l**, os sinais dos prótons do anel de ciclopropano formam um sistema ABX (Figura 2B), uma vez que os sinais dos prótons H-1 e H-7a aproximaram-se um do outro. No entanto, em ambos os casos, continuamos a tratá-los como dois duplos dupletos. Outras características importantes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes derivados são os dois dupletos a  $\delta$  6,87 e 7,59-7,60 ppm correspondentes aos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respetivamente. O valor da constante de acoplamento  $^3J_{\alpha-\beta} \sim 16$  Hz indica a configuração *trans* do sistema vinílico do substituinte 1'-estirilo.

Relativamente aos restantes prótons dos anéis de cromanona e fenilo dos substituintes benzoílo e cinamoílo em C-1', estes aparecem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos (Tabela 3B). No caso das 1-benzoilciclopropa[b]cromanonas *p*-substituídas **22Be-j**, os prótons H-3',7' e H-4',6' são afetados pela presença dos diferentes grupos substituintes (*p*-OMe, *p*-Cl e *p*-NO<sub>2</sub>).

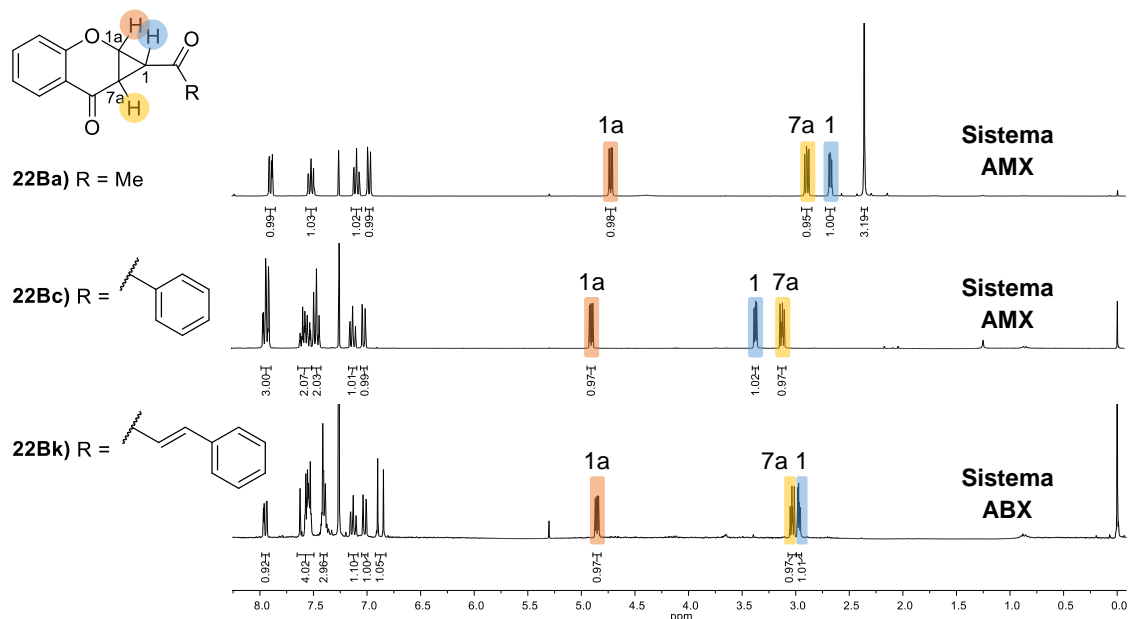


Figura 2B. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das ciclopropa[*b*]cromanonas **22Ba,c,k**.

O assinalamento dos prótons do anel de ciclopropano só foi possível através da análise dos espectros de HMBC ( $^{2/3}J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ) das ciclopropa[*b*]cromanonas **22Ba-l**. Assim, as conectividades de H-1 com C-1a e C-7; H-7a com C-1, C-6a, C-7 e C-1'; e H-1a com C-2a e C-1' foram observadas nestes espectros (Figura 3B).

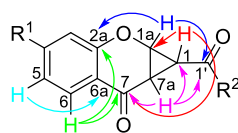
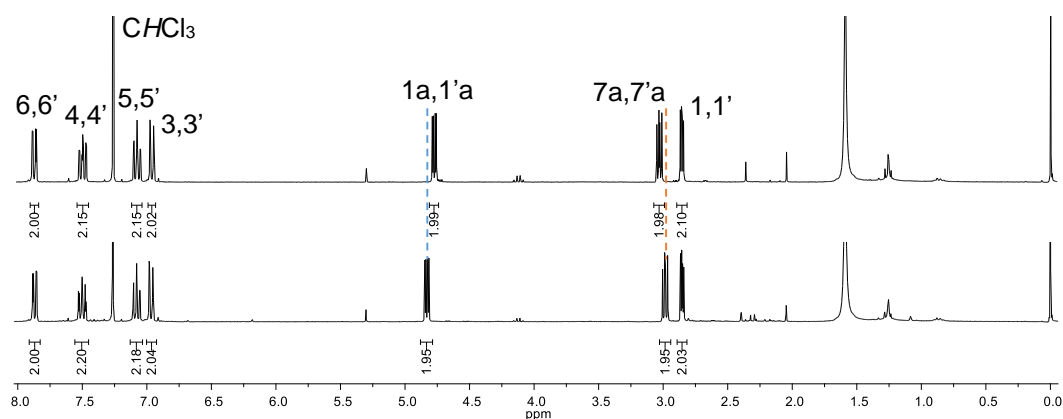


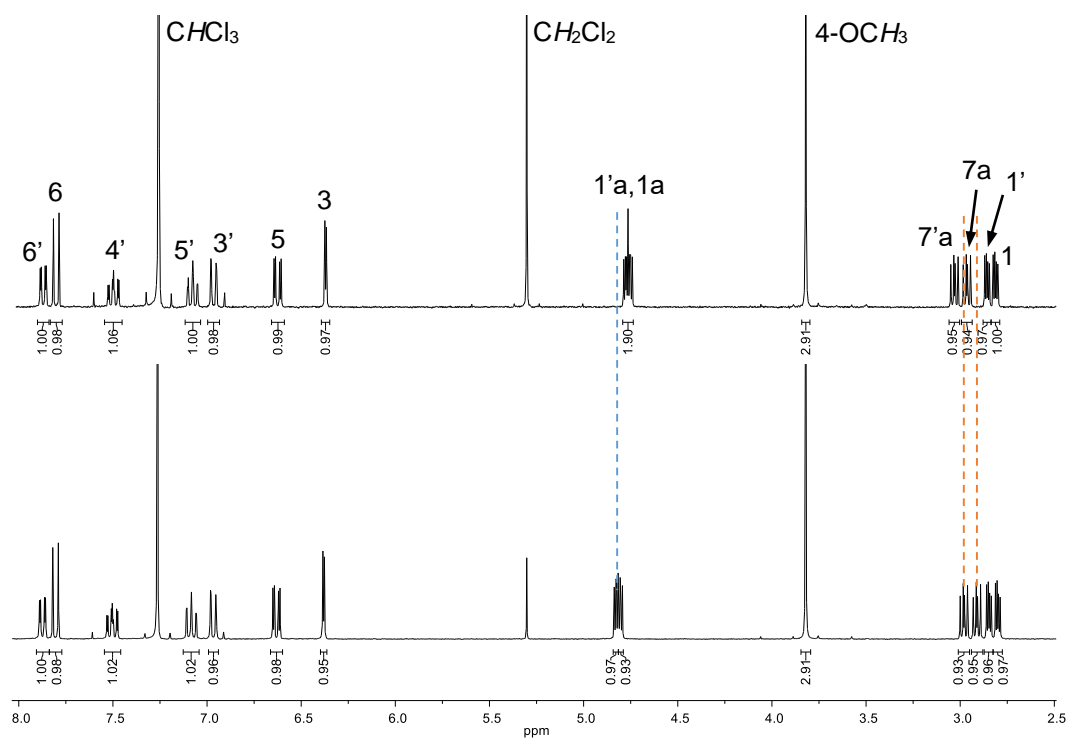
Figura 3B. Representação das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC das ciclopropa[*b*]cromanonas **22Ba-l**.

Relativamente aos dímeros **51Ba-c**, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos revelam o desaparecimento do singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo 1'- $\text{CH}_3$  observado a  $\delta$  2,35-2,36 ppm nos espectros dos derivados monoméricos **22Ba,b**. Ambos os diastereómeros dos dímeros simétricos **51Ba,b** contêm duas unidades de ciclopropa[*b*]cromanona idênticas (**51Bb** com um substituinte metoxilo) e, por conseguinte, a principal diferença observada nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  é uma ligeira variação do desvio químico ( $\Delta\delta$  0,05 ppm) dos sinais dos prótons H-1a,1'a e H-7a,7'a do sistema AMX (Figura 4B).



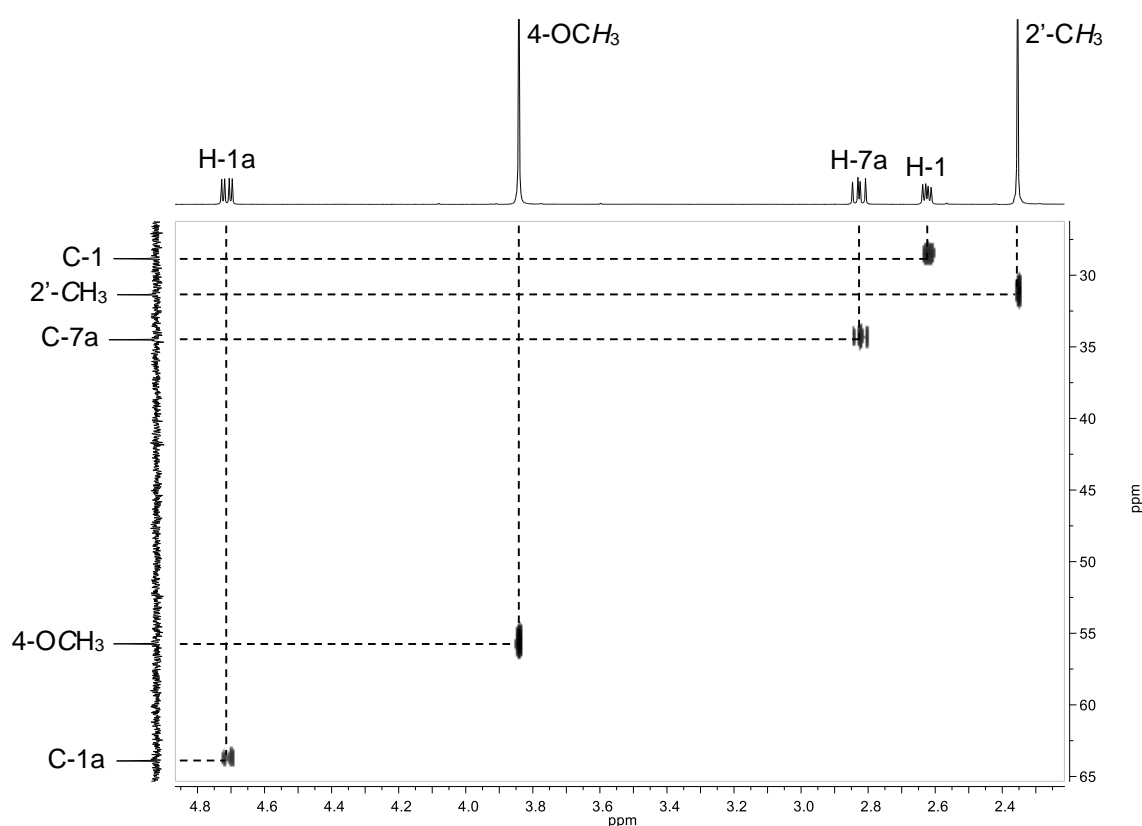
**Figura 4B.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos dois diastereómeros do dímero simétrico **51Ba**.

No caso do dímero assimétrico **51Bc**, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  mostram uma clara diferença entre as unidades ciclopropa[b]cromanona e 4-metoxiciclopropa[b]cromanona, apresentando uma duplicação dos sinais dos prótons H-1,1'; H-1a,1'a e H-7a,7'a e o aparecimento de dois sistemas AMX (Figura 5B).



**Figura 5B.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos dois diastereómeros do dímero assimétrico **51Bc**.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das ciclopropa[*b*]cromanonas **22Ba-I** pode-se identificar facilmente os sinais característicos, a elevados valores de frequência, correspondentes à ressonância dos dois carbonos carbonílicos C-7 e C-1' (Tabela 4B). Em todos os casos, C-7 ( $\delta$  184,5-186,7 ppm) aparece mais protegido do que C-1' ( $\delta$  193,3-203,3 ppm), devido ao efeito mesomérico protetor do anel de cromanona. Relativamente à identificação dos carbonos do anel de ciclopropano, o seu assinalamento foi facilmente conseguido com o auxílio de espectros de HSQC ( $^1J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ), permitindo assim a identificação destes carbonos protonados na zona alifática: C-1 a  $\delta$  24,6-28,9 ppm; C-7a a  $\delta$  34,4-35,8 ppm; e C-1a a  $\delta$  63,5-65,2 ppm (Figura 6B).



**Figura 6B.** Ampliação do espectro de HSQC da 1-acetil-4-metoxiciclopropa[*b*]cromanona (**22Bb**).



**Tabela 3B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H das ciclopropa[b]cromanonas **22B**.

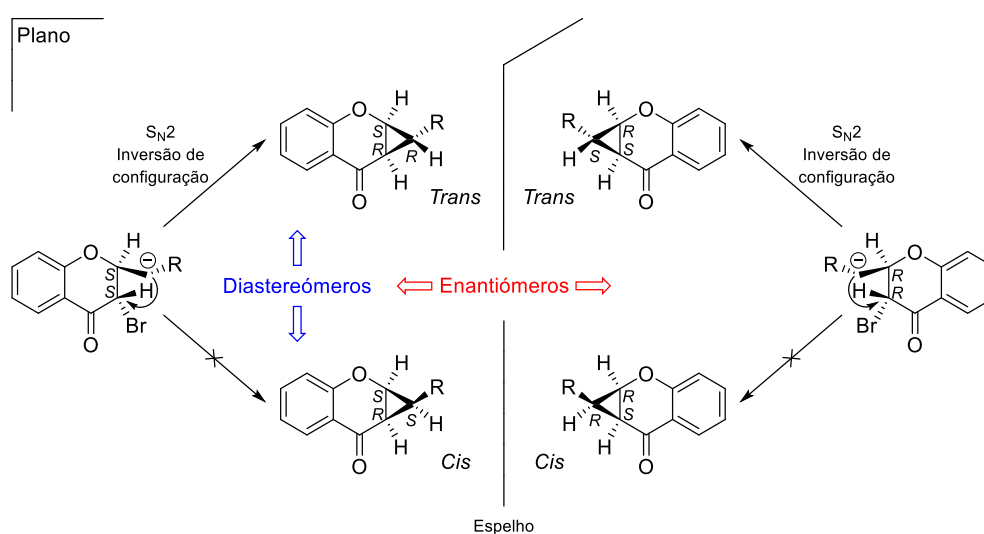
Composto Sinal	22Ba	22Bb	22Bc	22Bd	22Be	22Bf	22Bg	22Bh	22Bi	22Bj	22Bk	22Bl
H-1	2,68; dd <i>J</i> 2,7; 4,8	2,62; dd <i>J</i> 2,7; 4,8	3,38; dd <i>J</i> 2,7; 4,9	3,33; dd <i>J</i> 2,7; 4,9	3,32; dd <i>J</i> 2,7; 4,9	3,28; dd <i>J</i> 2,7; 4,9	3,31; dd <i>J</i> 2,7; 4,9	3,26; dd <i>J</i> 2,6; 4,9	3,36; dd <i>J</i> 2,6; 4,9	3,31; dd <i>J</i> 2,6; 4,9	2,97; dd <i>J</i> 2,8; 4,8	2,92; dd <i>J</i> 2,9; 4,9
H-1a	4,73; dd <i>J</i> 2,7; 6,8	4,71; dd <i>J</i> 2,7; 6,8	4,91; dd <i>J</i> 2,7; 6,7	4,89; dd <i>J</i> 2,7; 6,7	4,89; dd <i>J</i> 2,7; 6,7	4,86; dd <i>J</i> 2,7; 6,7	4,90; dd <i>J</i> 2,7; 6,7	4,89; dd <i>J</i> 2,6; 6,8	4,95; dd <i>J</i> 2,6; 6,8	4,94; dd <i>J</i> 2,6; 6,8	4,85; dd <i>J</i> 2,8; 6,7	4,84; dd <i>J</i> 2,9; 6,5
H-3	6,98; dd <i>J</i> 0,9; 8,6	6,40; d <i>J</i> 2,4	7,03; dd <i>J</i> 0,9; 8,4	6,45; d <i>J</i> 2,4	7,02; dd <i>J</i> 0,9; 8,5	6,44; d <i>J</i> 2,4	7,03; dd <i>J</i> 0,9; 8,5	6,44; d <i>J</i> 2,4	7,05; dd <i>J</i> 0,8; 8,6	6,46; d <i>J</i> 2,4	7,02; dd <i>J</i> 0,9; 8,4	6,44; d <i>J</i> 2,4
H-4	7,53; ddd <i>J</i> 1,8; 7,2; 8,6	—	7,53-7,63; m	—	7,55; ddd <i>J</i> 1,8; 7,3; 8,5	—	7,56; ddd <i>J</i> 1,8; 7,3; 8,5	—	7,59; ddd <i>J</i> 1,8; 7,1; 8,6	—	7,52-7,58; m	—
4-OCH <sub>3</sub>	—	3,84; s	—	3,86; s	—	3,85; s	—	3,86; s	—	3,87; s	—	3,86; s
H-5	7,10; ddd <i>J</i> 0,9; 7,2; 7,9	6,65; dd <i>J</i> 2,4; 8,9	7,14; dt <i>J</i> 0,9; 7,6	6,69; dd <i>J</i> 2,4; 8,9	7,13; ddd <i>J</i> 0,9; 7,3; 8,0	6,67; dd <i>J</i> 2,4; 8,9	7,14; ddd <i>J</i> 0,9; 7,3; 8,0	6,69; dd <i>J</i> 2,4; 8,9	7,16; ddd <i>J</i> 0,8; 7,1; 8,0	6,71; dd <i>J</i> 2,4; 8,9	7,13; dt <i>J</i> 0,9; 7,8	6,68; dd <i>J</i> 2,4; 8,9
H-6	7,90; dd <i>J</i> 1,8; 7,9	7,84; d <i>J</i> 8,9	7,92-7,97; m	7,89; d <i>J</i> 8,9	7,95; dd <i>J</i> 1,8; 8,0	7,87; d <i>J</i> 8,9	7,95; dd <i>J</i> 1,8; 8,0	7,89; d <i>J</i> 8,9	7,97; dd <i>J</i> 1,8; 8,0	7,90; d <i>J</i> 8,9	7,95; dd <i>J</i> 1,7; 7,8	7,88; d <i>J</i> 8,9
H-7a	2,90; dd <i>J</i> 4,8; 6,8	2,83; dd <i>J</i> 4,8; 6,8	3,13; dd <i>J</i> 4,9; 6,7	3,05; dd <i>J</i> 4,9; 6,7	3,09; dd <i>J</i> 4,9; 6,7	3,00; dd <i>J</i> 4,9; 6,7	3,12; dd <i>J</i> 4,9; 6,7	3,05; dd <i>J</i> 4,9; 6,8	3,19; dd <i>J</i> 4,9; 6,8	3,11; dd <i>J</i> 4,9; 6,8	3,03; dd <i>J</i> 4,8; 6,7	2,96; dd <i>J</i> 4,9; 6,5
1'-CH <sub>3</sub>	2,36; s	2,35; s	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H-α	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,87; d <i>J</i> 16,1	6,87; d <i>J</i> 16,2
H-β	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7,60; d <i>J</i> 16,1	7,59; d <i>J</i> 16,2
H-3',7'	—	—	7,92-7,97; m	7,92-7,95; m	7,91; d <i>J</i> 9,0	7,91; d <i>J</i> 9,0	7,87; d <i>J</i> 8,8	7,88; d <i>J</i> 8,7	8,10; d <i>J</i> 9,0	8,10; d <i>J</i> 9,0	7,52-7,58; m	7,52-7,56; m
H-4',6'	—	—	7,45-7,50; m	7,45-7,50; m	6,93; d <i>J</i> 9,0	6,93; d <i>J</i> 9,0	7,45; d <i>J</i> 8,8	7,45; d <i>J</i> 8,7	8,32; d <i>J</i> 9,0	8,32; d <i>J</i> 9,0	7,37-7,44; m	7,37-7,43; m
H-5'	—	—	7,53-7,63; m	7,60; tt <i>J</i> 1,6; 7,4	—	—	—	—	—	—	7,37-7,44; m	7,37-7,43; m
5'-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	3,87; s	3,86; s	—	—	—	—	—	—

**Tabela 4B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das ciclopropa[*b*]cromanonas **22B**.

Sinal \ Composto	22Ba	22Bb	22Bc	22Bd	22Be	22Bf	22Bg	22Bh	22Bi	22Bj	22Bk	22Bl
C-1	28,2	28,9	25,1	25,7	24,6	25,2	25,0	25,6	25,7	26,3	27,1	27,7
C-1a	63,5	63,9	64,3	64,7	64,1	64,5	64,4	64,8	64,8	65,2	64,1	64,5
C-2a	157,0	159,0	157,2	159,2	157,3	159,3	157,2	159,2	157,1	159,1	157,2	159,2
C-3	117,8	100,6	117,9	100,6	117,9	100,6	118,0	100,7	118,0	100,7	117,9	100,6
C-4	136,1	166,1	136,2	166,1	136,1	166,1	136,3	166,2	136,5	166,3	136,1	166,1
4-OCH <sub>3</sub>	—	55,7	—	55,8	—	55,7	—	55,8	—	55,8	—	55,8
C-5	122,6	111,2	122,7	111,3	122,6	111,2	122,7	111,4	123,0	111,6	122,6	111,2
C-6	127,0	128,7	127,2	128,84	127,1	128,8	127,2	128,9	127,2	128,9	127,1	128,8
C-6a	118,6	112,2	118,7	112,3	118,7	112,3	118,6	112,2	118,5	112,1	118,7	112,3
C-7	186,2	185,0	186,4	185,3	186,7	185,5	186,2	185,0	185,7	184,5	186,5	185,3
C-7a	35,2	34,5	35,3	34,7	35,1	34,4	35,4	34,8	35,8	35,3	35,3	34,7
C-1'	203,1	203,3	195,2	195,3	193,3	193,5	194,0	194,2	194,1	194,2	194,3	194,5
1'-CH <sub>3</sub>	31,4	31,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C- $\alpha$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	125,6	125,7
C- $\beta$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	144,2	144,1
C-2'	—	—	136,6	136,6	129,6	129,6	134,8	134,9	140,9	141,0	134,0	134,1
C-3',7'	—	—	128,3	128,3	130,6	130,6	129,7	129,1	129,3	129,3	128,6	128,6
C-4',6'	—	—	128,8	128,78	114,0	113,9	129,2	129,6	124,0	124,0	129,1	129,1
C-5'	—	—	133,8	133,7	164,1	164,0	140,4	140,3	150,6	150,6	131,1	131,0
5'-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	55,6	55,6	—	—	—	—	—	—

### 2.3.2. Estudos de estereoquímica por difração de raios-X de cristal único e HPLC quiral

A configuração absoluta do anel ciclopropano, determinada por difração de raios-X (discussão item seguinte) permitiu clarificar a natureza diastereosseletiva da reação MIRC desenvolvida para a síntese das ciclopropa[b]cromanonas **22B**. A estrutura apresentada por estes compostos possui uma configuração *cis* para os prótons H-1a e H-7a. De maneira a garantir esta condição estrutural, o carbanião intermediário 3-bromocromanona deve ser obtido como uma mistura racêmica (*2S,3S*) e (*2R,3R*) resultante de uma adição *syn*. Por conseguinte, a inversão da configuração na reação de substituição  $S_N2$  para o fecho do anel de ciclopropano leva à obtenção dos prótons H-1a e H-7a unicamente em configuração *cis*, podendo gerar diastereómeros *trans* ou *cis* relativamente ao próton H-1 e apresentar dois possíveis pares de enantiômeros (*1R,1aS,7aR*) e (*1S,1aR,7aS*), e (*1S,1aS,7aR*) e (*1R,1aR,7aS*), respetivamente (Esquema 23B).



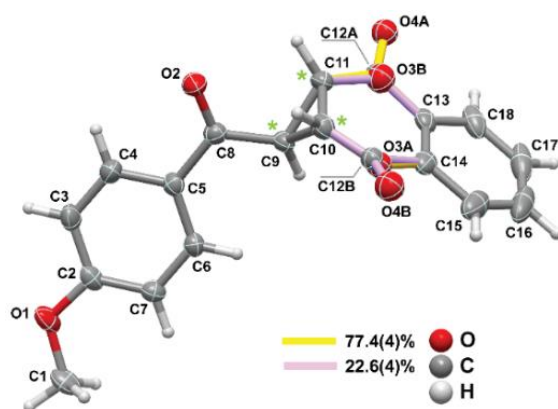
Esquema 23B

#### 2.3.2.1. Difração de raios-X de cristal único

Com base em estudos de difração de raios-X (DRX) de cristal único determinou-se a configuração absoluta da ciclopropa[b]cromanona **22Be**, verificando-se a formação diastereoespecífica da configuração *trans* para o anel de ciclopropano envolvendo o par de enantiômeros (*1R,1aS,7aR*) e (*1S,1aR,7aS*) (Esquema 23B e Figura 7B). No entanto, a distribuição deste par de enantiômeros na estrutura cristalina não é regular, ou seja, a unidade assimétrica do composto é formada pela mistura racêmica destes dois

enantiómeros (1*R*,1*aS*,7*aR*) e (1*S*,1*aR*,7*aS*) com taxas de ocupação de 22,6(4)% e 77,4(4)%, respetivamente.

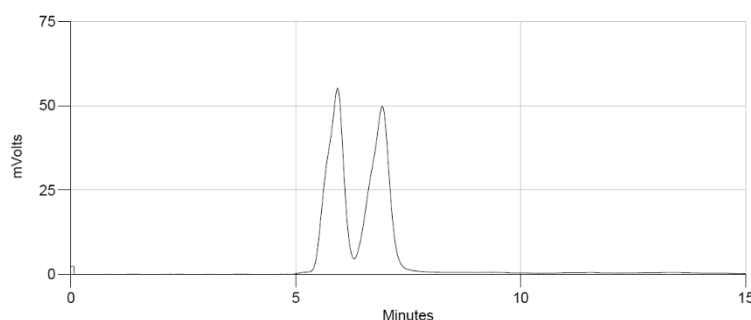
O empacotamento cristalino do composto **22Be** é essencialmente mediado pela necessidade de preencher o espaço disponível e pela presença de ligações de hidrogénio C–H...O fracas: as distâncias C...O variam entre 3,072(6) e 3,575(2) Å, com ângulos de interação <(CHO) encontrados no intervalo 113-155°. A combinação dos efeitos de i) ausência de grupos dadores em **22Be** capazes de induzir ligações de hidrogénio fortes e ii) lugares de desordem nos mesmos átomos de oxigénio capazes de interagir com os grupos C–H vizinhos facilita a desordem de pares de enantiómeros acima mencionada.



**Figura 7B.** Representação esquemática da unidade molecular presente na estrutura cristalina do composto **22Be**. Todos os átomos estão representados como elipsoides térmicos a uma probabilidade de 50%, exceto os átomos de hidrogénio que estão representados como esferas pequenas de raio arbitrário. Os carbonos quirais estão assinalados com um asterisco verde. A unidade assimétrica é composta por uma mistura racémica de dois enantiómeros (1*R*,1*aS*,7*aR*) e (1*S*,1*aR*,7*aS*) com taxas de ocupação de 22,6(4) e 77,4(4)%, resultantes da rotação do anel de cromanona.

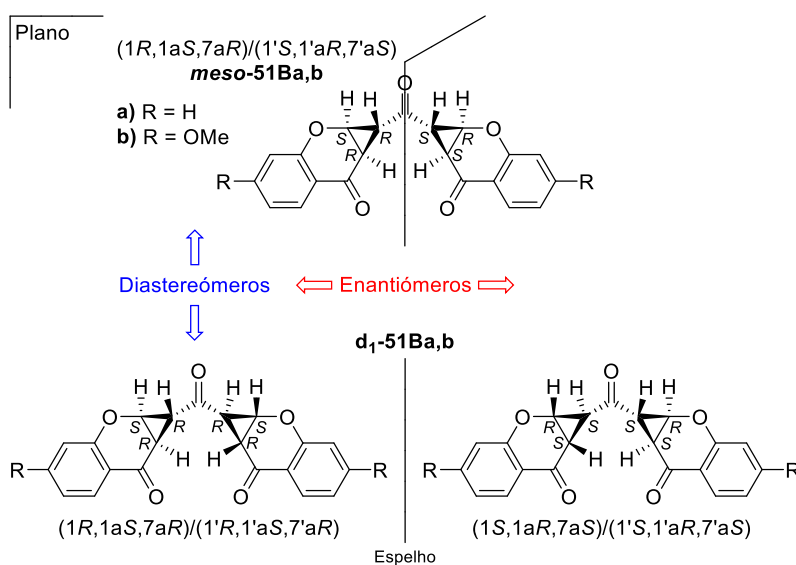
### 2.3.2.2. HPLC quiral

Os resultados obtidos através de DRX de cristal único foram posteriormente confirmados por HPLC quiral para o derivado **22Be**. A utilização de uma coluna quiral (CHIRALCEL® OD) permitiu a resolução enantiomérica da 1-(4-metoxibenzoil)ciclopropa[*b*]cromanona (**22Be**), usando uma mistura de hexano/THF [75:25 (V/V)] como fase móvel. O cromatograma apresentou dois picos na proporção 1:1 correspondentes aos dois enantiómeros (Figura 8B).



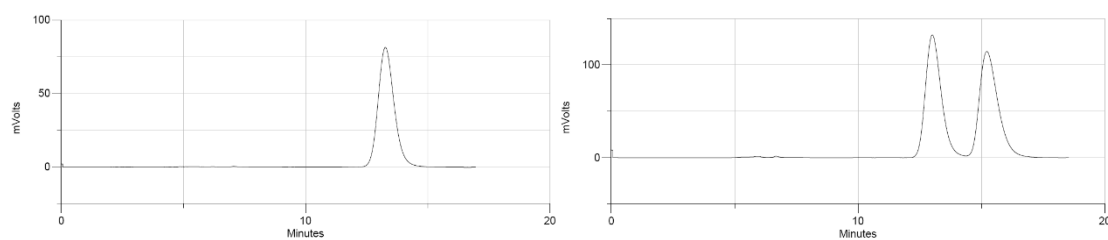
**Figura 8B.** Cromatograma de HPLC quiral da separação dos enantiômeros da ciclopropa[*b*]cromanona **22Be** [CHIRALCEL® OD; modo isocrático; hexano/THF 75:25 (V/V); 1,2 mL/min].

Relativamente aos dímeros simétricos **51Ba,b**, a reação MIRC combina duas unidades de ciclopropa[*b*]cromanona idênticas, produzindo dois diastereómeros na proporção 1:1 incluindo um composto *meso* ( $1R,1aS,7aR$ )/( $1'S,1'aR,7'aS$ ) e uma mistura racêmica de enantiômeros ( $1R,1aS,7aR$ )/( $1'R,1'aS,7'aR$ ) e ( $1S,1aR,7aS$ )/( $1'S,1'aR,7'aS$ ) como é mostrado no Esquema 24B.



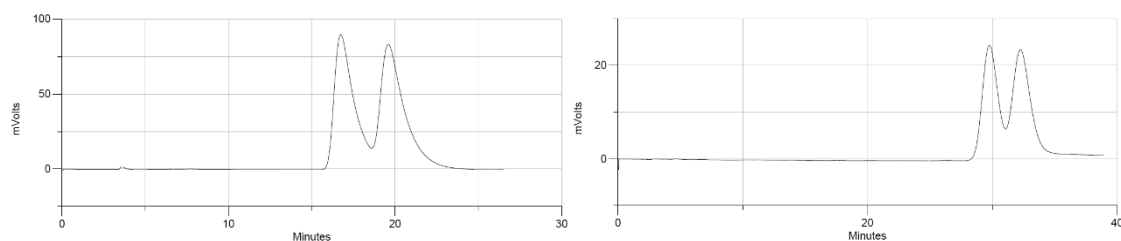
**Esquema 24B**

Ambos os diastereómeros obtidos para os dímeros **51Ba,b** foram sujeitos a análise por HPLC quiral, observando-se a presença de um único pico correspondente à forma *meso* no cromatograma de um dos diastereómeros (**meso-51Ba,b**) e dois picos da mistura racêmica no cromatograma do outro diastereómero (**d<sub>1</sub>-51Ba,b**) (Figura 9B).



**Figura 9B.** Cromatogramas de HPLC quiral do **meso-51Ba** (esquerda) e do **d<sub>1</sub>-51Ba** (direita) [CHIRALCEL® OD; modo isocrático; hexano/IPA 70:30 (V/V); 1,0 mL/min].

No caso do dímero assimétrico **51Bc**, a análise por HPLC quiral prova a ausência da forma *meso* devido à ausência de simetria. Os cromatogramas de ambos os diastereómeros indicam a presença de dois picos com uma proporção 1:1 de misturas racêmicas (Figura 10B).



**Figura 10B.** Cromatogramas de HPLC quiral do **d<sub>1</sub>-51Bc** [CHIRALCEL® OD; modo isocrático; hexano/IPA 70:30 (V/V); 1,0 mL/min] (esquerda) e do **d<sub>2</sub>-51Bc** [CHIRALCEL® OD; modo isocrático; hexano/etanol 90:10 (V/V); 1,2 mL/min] (direita).

## Capítulo 3

---

# SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS





### 3.1. FURANOS

O furano (**53B**) é um representante bem conhecido de uma série de compostos heterocíclicos de cinco membros (Figura 11B), que também inclui o pirrol (**54B**) e o tiofeno (**55B**). Cada um destes compostos é ainda o “pai” de uma vasta família de derivados. Para este trabalho apenas são relevantes os compostos furânicos.



**53B** X = O, furano

**54B** X = NH, pirrol

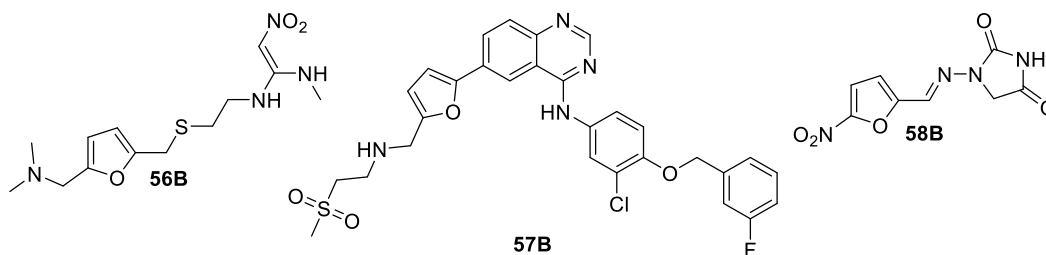
**55B** X = S, tiofeno

**Figura 11B.** Estrutura dos principais heterociclos de cinco membros.

Os derivados de furano são compostos que têm sido estudados extensamente; muitos deles estão presentes em substâncias naturais e exibem atividades biológicas variadas. No presente subcapítulo, rever-se-á brevemente algumas das propriedades biológicas, aplicações e métodos de síntese de compostos contendo unidades de furano.

#### 3.1.1. Propriedades biológicas de compostos furânicos

O anel de furano é a estrutura básica de inúmeros fármacos aprovados (Figura 12B), como por exemplo a ranitidina (**56B**), um medicamento usado no tratamento de úlceras gástricas e duodenais, síndrome Zollinger Ellison e refluxo esofágico; o lapatinib (**57B**), um medicamento indicado no tratamento de cancro de mama; o grupo dos nitrofuranos (e.g., a nitrofurantoína, **58B**), tipicamente usados como agentes antibióticos e antimicrobianos. Tem sido dada uma atenção considerável à síntese de novos derivados de furano e ao estudo das suas potenciais atividades farmacológicas. Por conseguinte, estas unidades podem ser encontradas em novos potenciais agentes antibacterianos,<sup>62</sup> antivirais,<sup>63,64</sup> antifúngicos,<sup>62,65</sup> antitumorais,<sup>66-68</sup> entre outros.<sup>69,70</sup> Pequenas diferenças nos padrões de substituição do núcleo de furano causam diferenças distintas nas suas atividades biológicas.

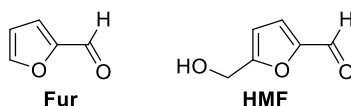


**Figura 12B.** Alguns exemplos dos princípios ativos de fármacos aprovados contendo um anel de furano.

### 3.1.2. Aplicações de compostos furânicos na indústria química

Para além das propriedades biológicas apresentadas pelos furanos, este heterociclo também é considerado uma unidade estrutural importante na química de polímeros. A combinação dos seguintes aspetos: i) o comportamento químico muito peculiar do anel de furano, que não está estreitamente relacionado com o dos seus análogos tiofeno e pirrol; e o facto de ii) os derivados de furano poderem ser preparados a partir de fontes renováveis sacarídeas e, portanto, serem únicos em termos de disponibilidade ubíqua e reposição contínua; coloca os compostos furânicos e os polímeros num contexto especial.<sup>71</sup> Existem vários exemplos recentes na literatura de síntese de estruturas macromoleculares contendo anéis de furano (ou unidades derivadas destes) para diversas aplicações.<sup>72-75</sup>

A conversão de biomassa, em particular de mono- e dissacarídeos, em furfural (Fur) e 5-(hidroximetil)furfural (HMF) (Figura 13B), como compostos químicos de plataforma é considerada uma via importante para obter o fornecimento sustentável de energia e produtos químicos.<sup>76,77</sup> O furfural e seus derivados têm vindo a ser utilizados como precursores de outros produtos de valor acrescentado, tais como materiais orgânicos fluorescentes,<sup>78</sup> inseticidas,<sup>79</sup> biocombustíveis,<sup>80,81</sup> e plásticos,<sup>82</sup> entre outros.

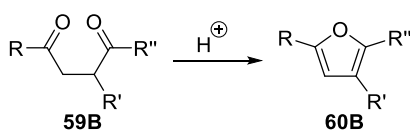


**Figura 13B.** Estrutura do furfural (Fur) e do 5-(hidroximetil)furfural (HMF).

### 3.1.3. Métodos de síntese de furanos

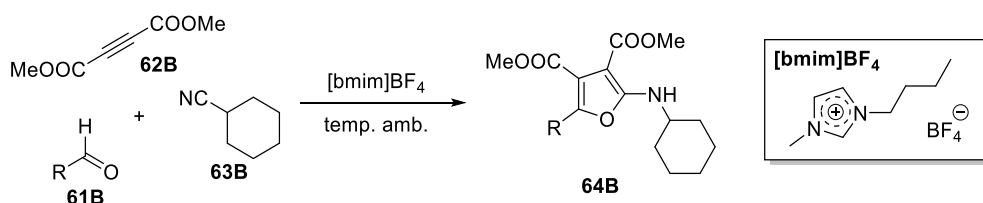
Um dos métodos mais importantes para a preparação de furanos é a síntese de Paal-Knorr. Esta reação é versátil e multiusos, uma vez que usando esta metodologia é possível sintetizar não só furanos, mas também pirróis e tiofenos.<sup>83</sup> A reação de Paal-Knorr original é considerada de aplicação limitada devido às severas condições de

reação, tais como aquecimento prolongado em ácido, o que pode degradar grupos funcionais sensíveis em muitos potenciais precursores. No entanto, abordagens contemporâneas permitem condições muito mais suaves, incluindo o uso de radiação MW.<sup>84-86</sup> Esta metodologia envolve a ciclização catalisada por ácidos de compostos 1,4-dicarbonilo **59B** (Esquema 25B).<sup>87</sup> Estes compostos fornecem todos os átomos de carbono (com os substituintes) assim como o átomo de oxigênio necessários para o fecho do anel de furano. Quase todos os compostos 1,4-dicarbonilo podem ser convertidos nos seus correspondentes heterociclos. No entanto, outra das limitações deste método é a disponibilidade de 1,4-dicetonas adequadamente substituídas.<sup>85,86</sup>



Esquema 25B

Devido às desvantagens da reação de Paal-Knorr, outros métodos de síntese de furanos têm sido desenvolvidos, nomeadamente procedimentos dominó/multicomponente<sup>88-90</sup> e reações catalisadas por metais de transição.<sup>91-95</sup> Yadav *et al.* reportaram o acoplamento multicomponente de aldeídos **61B**, acetilenodicarboxilato de dimetilo (**62B**) e ciclohexanocarbonitrilo (**63B**) em líquidos iônicos ([bmim]BF<sub>4</sub>) sob condições de reação suaves, originando 2-aminofuranos **64B** em rendimentos elevados (Esquema 26B).<sup>90</sup> O uso de líquidos iônicos (solventes verdes) evita o uso de benzeno como solvente e permite a sua recuperação e reutilização por cinco a seis vezes com atividade consistente.

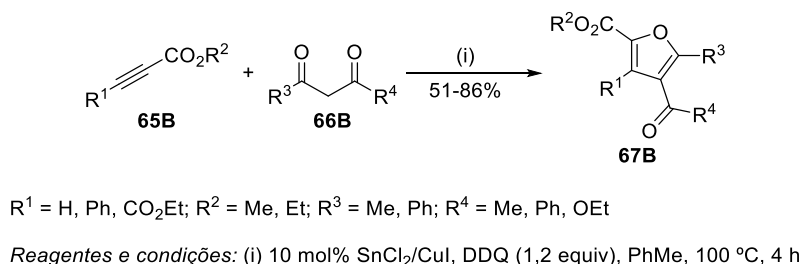


R = arilo, naftilo, heteroaromático, alifático

Esquema 26B

Um outro exemplo de síntese de furanos polissubstituídos, envolvendo neste caso uma reação catalisada por metais de transição, foi reportado por Liu *et al.*<sup>95</sup> A transformação envolve a adição catalisada por Sn(II) e Cu(I), seguida de ciclização oxidativa, de alquinoatos **65B** e compostos 1,3-dicarbonilo **66B** na presença de 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ) como oxidante (Esquema 27B). Esta metodologia

permitiu obter os derivados de furano **67B** em rendimentos moderados a muito bons (51-86%).

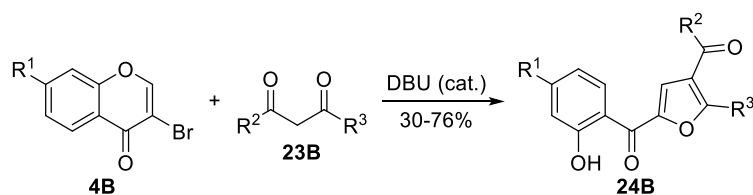


**Esquema 27B**

Com base nas atividades biológicas apresentadas por alguns derivados de furano, no presente capítulo apresentar-se-ão os novos compostos furânicos polissubstituídos sintetizados através de uma reação *tandem* que envolve uma adição de Michael de compostos 1,3-dicarbonilo adequadamente substituídos a 3-bromocromonas catalisada por uma base, seguida de heterociclização e abertura do anel de cromanona.

### 3.2. SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS

A primeira abordagem feita à síntese de compostos furânicos polissubstituídos surgiu no decorrer dos estudos de síntese de ciclopropa[*b*]cromanonas descritos no capítulo anterior desta dissertação e consistiu na reação da 3-bromocromona (**4Ba**) com acetilacetona (**23Ba**) na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60%, tendo originado um composto furânico 2,4,5-trissubstituído **24Ba** em rendimento moderado (49%) (Esquema 21B). Tendo em consideração que a acetilacetona é um composto 1,3-dicarbonilo e que este tipo de compostos é largamente utilizado no nosso grupo de investigação como intermediários para a síntese de diversos compostos heterocíclicos contendo oxigénio, tais como 2-estirilcromanonas e flavonas,<sup>9,96,97</sup> resolveu-se explorar a preparação de compostos furânicos polissubstituídos através da reação de 3-bromocromanonas **4B** com compostos 1,3-dicarbonilo **23B** contendo grupos alquilo, fenilo e estirilo adequadamente substituídos catalisada por uma base (Esquema 28B).



R<sup>1</sup> = H, OMe

R<sup>2</sup> = Me, 2-OH-Ph, 2-OH-4-OMe-Ph, 2-OH-4,6-(OMe)<sub>2</sub>Ph

R<sup>3</sup> = H, Me, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph, 4-OMe-estirilo, 4-Cl-estirilo, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>estirilo

**Esquema 28B**

Com base em procedimentos descritos na literatura que usam bases orgânicas como DBU e 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) na síntese de compostos à base de furano, partindo de 3-halocromonas,<sup>98,99</sup> testou-se a reação da 3-bromocromona (**4Ba**) com acetilacetona (**23Ba**) na presença de uma quantidade catalítica de DBU (0,5 equiv) em THF a refluxo durante 48 horas, observando-se uma melhoria significativa no rendimento da reação. Usando estas condições de reação, obteve-se o composto **24Ba** em 70% de rendimento. Aplicando estas condições aos restantes derivados 1,3-dicarbonilo **23Bb-h**, sintetizou-se uma biblioteca de compostos furânicos contendo variados padrões de substituição em rendimentos baixos a bons (30-76%) (Tabela 5B). Verificou-se que, para alguns dos derivados que apresentam rendimentos mais baixos, como é o caso do derivado **24Bd**, ainda havia ambos os reagentes de partida 3-bromocromona (**4Ba**) e composto 1,3-dicarbonilo **23Bd** por reagir ao fim de 48 horas e, por conseguinte, adicionou-se mais 0,5 equiv de DBU e deixou-se a reação sob estas condições durante mais 24 horas. No entanto, a formação do produto desejado não foi favorecida (**24Bd**, 37%), observando-se um aumento de degradação.

Em geral, os resultados obtidos indicam que esta reação é favorecida pelo uso de reagentes 1,3-dicarbonilo menos substituídos (**23Ba,e**), permitindo a obtenção dos compostos furânicos correspondentes **24Ba,e,f** em bons rendimentos (60-76%). O uso de compostos 1,3-dicarbonilo contendo um grupo estirilo levou à preparação dos derivados de 5-estiril-substituídos **24Bb** e **24Bc** (48 e 56%, respetivamente) em melhores rendimentos do que os derivados **24Bd** e **24Bh** contendo um grupo 5-fenilo (36 e 38%, respetivamente).

**Tabela 5B.** Estruturas das 3-bromocromonas **4Ba,b**, dos compostos 1,3-dicarbonilo **23Ba-h** e dos compostos furânicos polissubstituídos sintetizados **24Ba-i**.<sup>a</sup>

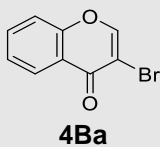
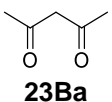
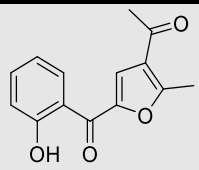
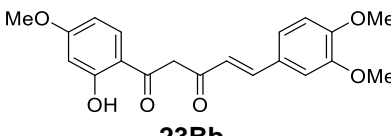
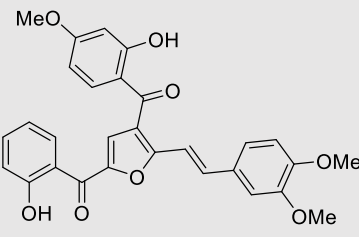
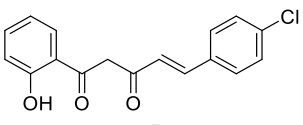
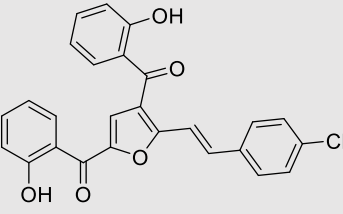
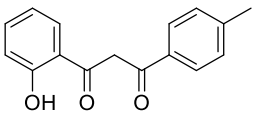
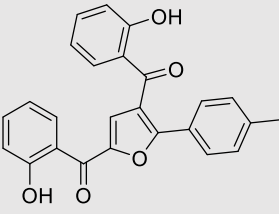
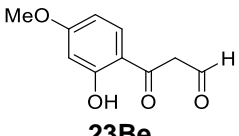
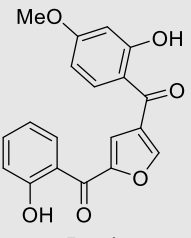
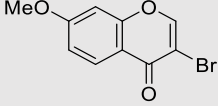
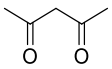
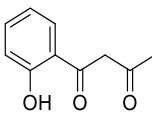
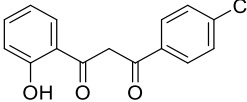
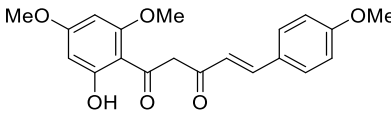
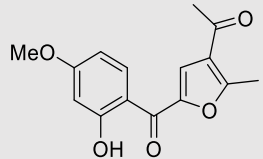
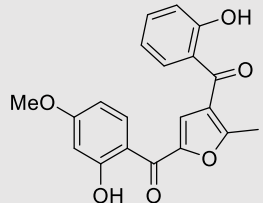
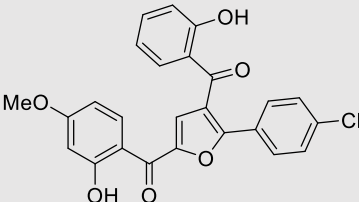
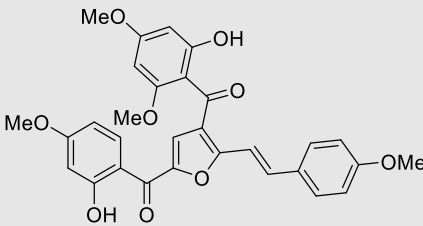
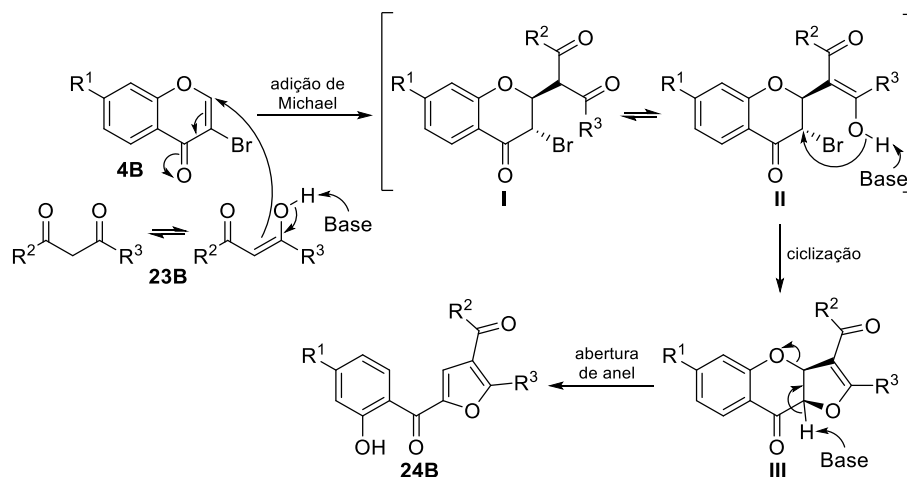
3-Bromocromona	Composto 1,3-dicarbonilo	Composto furânico / $\eta$ (%) <sup>b</sup>
 <p><b>4Ba</b></p>	 <p><b>23Ba</b></p>	 <p><b>24Ba</b> / 70</p>
	 <p><b>23Bb</b></p>	 <p><b>24Bb</b> / 48</p>
	 <p><b>23Bc</b></p>	 <p><b>24Bc</b> / 56</p>
	 <p><b>23Bd</b></p>	 <p><b>24Bd</b> / 36</p>
	 <p><b>23Be</b></p>	 <p><b>24Be</b> / 60</p>

Tabela 5B. (continuação)

 <p><b>4Bb</b></p>	 <p><b>23Ba</b></p>  <p><b>23Bf</b></p>  <p><b>23Bg</b></p>  <p><b>23Bh</b></p>	 <p><b>24Bf / 76</b></p>  <p><b>24Bg / 52</b></p>  <p><b>24Bh / 38</b></p>  <p><b>24Bi / 30</b></p>
---	---	---

<sup>a</sup> Reagentes e condições: 3-bromocromonas **4Ba,b** (1,0 mmol), compostos 1,3-dicarbonilo **23Ba-h** (1,1 mmol), DBU (0,50 mmol), THF, refluxo, 48 horas; <sup>b</sup> Rendimento após purificação cromatográfica e recristalização.

Gammill propôs um mecanismo para esta reação,<sup>98</sup> o qual se baseia num processo *tandem* iniciado pela adição de Michael catalisada por uma base de um composto 1,3-dicarbonilo **23B** à 3-bromocromona **4B**, obtendo-se o intermediário **I** que está em equilíbrio com o correspondente tautômero enólico da unidade 1,3-dicarbonilo **II**. Esta forma enólica sofre uma heterociclicização intramolecular, envolvendo a substituição nucleofílica do 3-bromo, obtendo-se um intermediário fundido di-hidrofurano-cromanona **III**. Por fim, este intermediário passa pela abertura do anel de cromanona, devido à acidez do próton  $\alpha$ , e é convertido num composto furânico polissubstituído **24B** (Esquema 29B).



### 3.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS

#### 3.3.1. Caracterização estrutural por ressonância magnética nuclear

O assinalamento das ressonâncias de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de todos os compostos furânicos polissubstituídos **24Ba-i** foi realizado com base em experiências de RMN mono e bidimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC e NOESY). As características mais importantes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos [como exemplo apresenta-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e as identificações das ressonâncias dos prótons do derivado **24Bi** (Figura 14B)] são:

- O singuleto a  $\delta$  7,35-7,61 ppm correspondente à ressonância do próton H-3. No caso do derivado **24Be**, este composto não possui nenhum substituinte em C-5 do anel furano e por conseguinte, no seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  são visíveis dois dupletos a  $\delta$  7,71 e 8,20 ppm resultantes do acoplamento a longa distância entre os prótons H-3 e H-5 ( $^4J_{3,5}$  0,8 Hz), respetivamente.
- O próton 3'-OH, comum a todos os derivados **24Ba-i**, surge como um singuleto a elevados valores de frequência ( $\delta$  11,88-11,98 ppm para **24Ba-e** e  $\delta$  12,73-12,80 ppm para **24Bf-i**), devido às ligações de hidrogénio estabelecidas com o grupo carbonilo C-1'. No caso dos derivados **24Bf-i**, este próton surge mais desprotegido ( $\Delta\delta$  0,82-0,85 ppm), devido à presença de um substituinte dador de elétrons (grupo



metoxilo) em posição *para* relativamente ao grupo carbonilo, tornando a ligação de hidrogénio mais forte.

- Outro singuleto a  $\delta$  11,86-12,03 ppm correspondente à ressonância do protão 3''-OH dos derivados **24Bc,d,g,h**, o qual surge mais desprotegido para os derivados **24Bb,e,i** ( $\delta$  12,28-12,59 ppm,  $\Delta\delta$  0,42-0,56 ppm), devido à presença de substituintes dadores de eletrões (grupos metoxilo) nas posições *orto* e *para* relativamente ao grupo carbonilo, tornando a ligação de hidrogénio mais forte.
- Os compostos furânicos **24Bb,c,i** possuem um grupo estirilo em C-5 e por conseguinte, nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes derivados são visíveis dois dupletos adicionais a  $\delta$  7,22-7,37 e 7,52-7,58 ppm correspondentes às ressonâncias dos protões H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respetivamente, exibindo uma constante de acoplamento  $^3J_{\alpha-\beta}$  16,2-16,5 Hz, o que confirma a configuração *trans* da ligação dupla C $\alpha$ =C $\beta$  do substituinte estirilo.

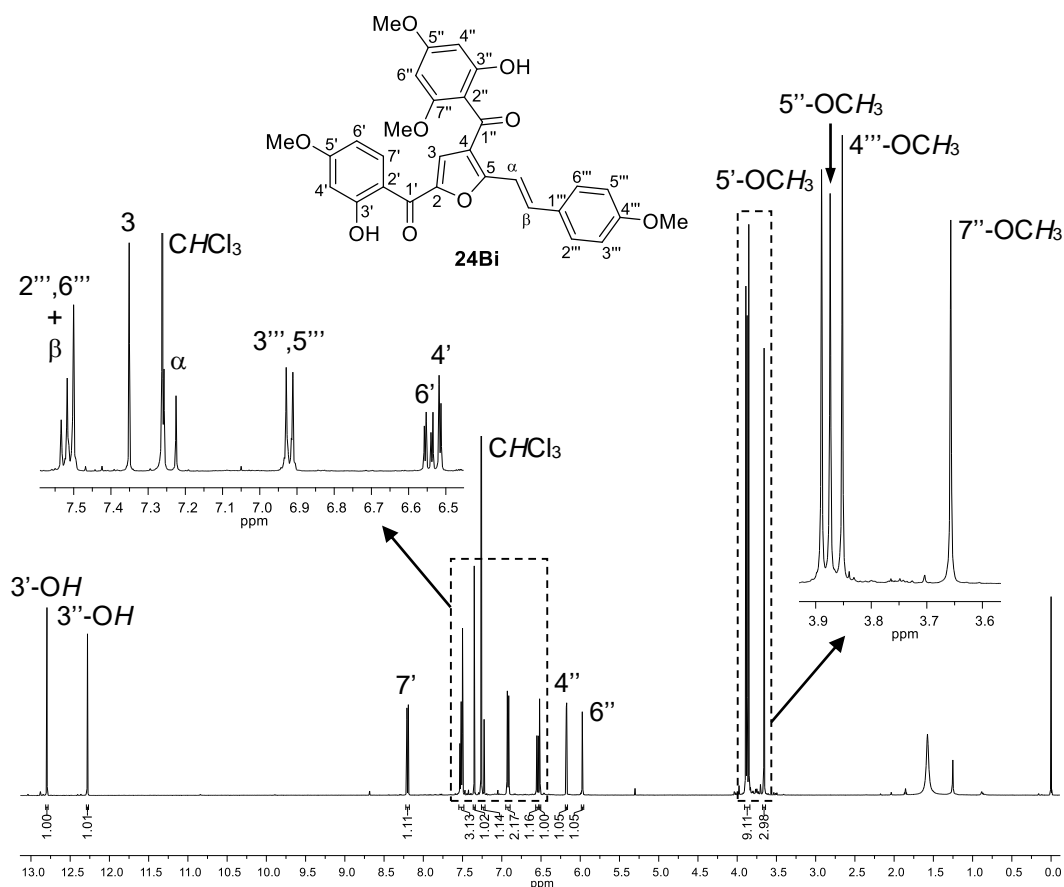
Existem ainda outros aspetos relevantes dos espetros de RMN de  $^1\text{H}$  de determinados derivados, nomeadamente os dois singuletos a  $\delta$  2,76-2,77 e 2,50 ppm correspondentes às ressonâncias dos protões dos grupos metilo 5-CH<sub>3</sub> e 1''-CH<sub>3</sub>, respetivamente, dos derivados **24Ba,f**, e ainda os dois dupletos de grande intensidade a  $\delta$  7,51-7,73 e 6,92-7,40 ppm correspondentes às ressonâncias dos protões H-2''',6''' e H-3''',5''', respetivamente, dos derivados **24Bc,d,h,i** que apresentam um grupo fenilo ou estirilo *p*-substituído em C-5 (Tabela 6B).

Através da análise dos espectros bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ) e HMBC ( $^{2/3}J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ) foi possível assinalar inequivocamente todos os carbonos do anel furano (Figura 15B):

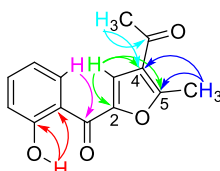
- Os carbonos não protonados C-2 ( $\delta$  148,5-152,0 ppm) e C-4 ( $\delta$  121,1-127,3 ppm) foram assinalados com base nas conetividades de HMBC observadas com o protão H-3 em todos os derivados, e em particular, com H-5 para o derivado **24Be**. Observaram-se ainda conetividades entre C-4 e os protões 5-CH<sub>3</sub> no caso dos derivados 5-metil-substituídos **24Ba,f,g** e 1''-CH<sub>3</sub> no caso dos derivados **24Ba,f**. C-2 encontra-se mais desprotegido do que C-4, devido ao efeito indutivo desprotetor do átomo de oxigénio do anel de furano.
- O carbono protonado C-3 ( $\delta$  120,0-123,3 ppm) foi assinalado pela correlação de HSQC com H-3.
- O carbono C-5 foi assinalado através das conetividades de HMBC estabelecidas com o protão H-3 para todos os derivados e em particular, com os protões do grupo metilo 5-CH<sub>3</sub> para os derivados **24Ba,f,g** ( $\delta$  162,2-163,2 ppm), ou com os protões H- $\alpha,\beta$  nos derivados 5-estiril-substituídos **24Bb,c,i** ( $\delta$  158,6-159,6 ppm), ou ainda com os protões em posição *orto* (H-2''',6''') nos derivados 5-fenil-substituídos **24Bd,h**. No

caso do derivado **24Be** não substituído em C-5, este carbono foi facilmente atribuído ao sinal a  $\delta$  149,0 ppm com base na correlação de HSQC com H-5.

Relativamente aos carbonos carbonílicos, nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de todos os compostos furânicos **24Ba-i** (Tabela 7B), C-1'' (190,1-195,8 ppm) surge mais desprotegido do que C-1' (182,6-184,8 ppm), devido principalmente, ao efeito mesomérico protetor do átomo de oxigénio do anel de furano.

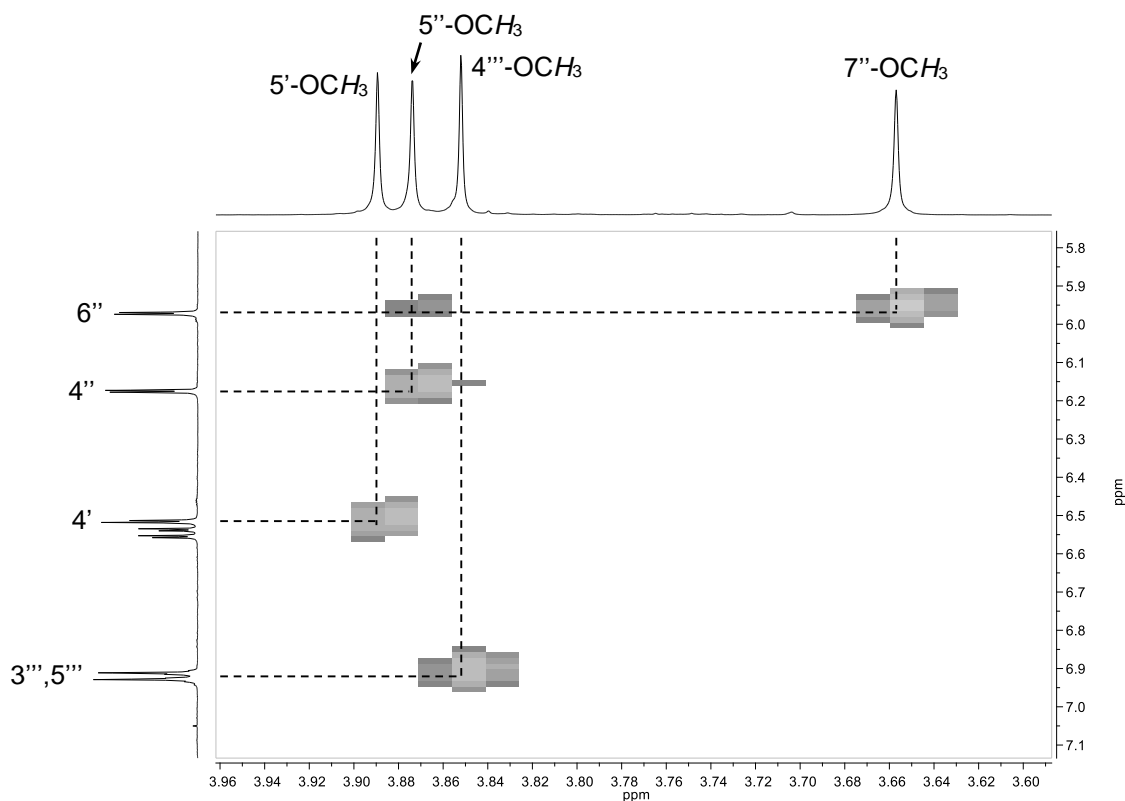


**Figura 14B.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-[4-(2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzoil)-5-(4-metoxiestiril)furan-2-il](2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona (**24Bi**).



**Figura 15B.** Representação das principais conetividades observadas no espectro de HMBC da (4-acetil-5-metilfuran-2-il)(2-hidroxifenil)metanona (**24Ba**).

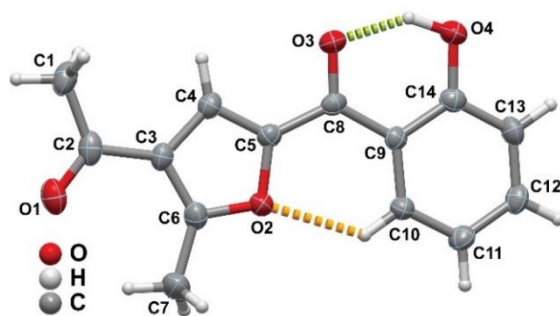
Os espectros de NOESY trouxeram informação adicional sobre o arranjo espacial deste tipo de compostos. Estes espectros foram particularmente úteis para o assinalamento exato dos prótons dos grupos metoxilo no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **24Bi**, uma vez que foi possível observar proximidade espacial de H-4'' com 5''-OCH<sub>3</sub>, H-6'' com 5'',7''-OCH<sub>3</sub>, H-3''',5''' com 4'''-OCH<sub>3</sub> e H-4' com 5'-OCH<sub>3</sub> (Figura 16B).



**Figura 16B.** Ampliação do espectro de NOESY da (*E*)-[4-(2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzoil)-5-(4-metoxiestiril)furan-2-il](2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona (**24Bi**).

### 3.3.2. Caracterização estrutural por difração de raios-X de cristal único

As características estruturais dos compostos furânicos **24B** foram ainda investigadas através de estudos de difração de raios-X de cristal único para o derivado **24Ba**. A unidade molecular presente na estrutura cristalina confirmou a estrutura previamente revelada a partir de estudos de RMN (Figura 17B).



**Figura 17B.** Representação esquemática da unidade molecular presente na estrutura cristalina do composto **24Ba**. Todos os átomos estão representados como elipsoides térmicos a uma probabilidade de 50%, exceto os de hidrogénio que estão representados como esferas pequenas de raio arbitrário. As ligações de hidrogénio intramoleculares O–H...O e C–H...O estão representadas como linhas a tracejado verde e laranja, respetivamente. A geometria das ligações de hidrogénio é:  $d_{O4...O3} = 2,517(2)$  Å e  $\angle(OHO)$  de  $145^\circ$ ;  $d_{C7...O1} = 3,065(3)$  Å e  $\angle(CHO)$  de  $126^\circ$ .

**Tabela 6B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos furânicos polissubstituídos **24B**.

Composto	24Ba	24Bb	24Bc	24Bd	24Be	24Bf	24Bg	24Bh	24Bi
Sinal									
H-3	7,58; s	7,59; s	7,61; s	7,58; s	7,71; d <i>J</i> 0,8	7,54; s	7,52; s	7,53; s	7,35; s
H-5	—	—	—	—	8,20; d <i>J</i> 0,8	—	—	—	—
5'-CH <sub>3</sub>	2,77; s	—	—	—	—	2,76; s	2,70; s	—	—
3'-OH	11,94; s	11,95; s	11,90; s	11,98; s	11,88; s	12,75; s	12,74; s	12,73; s	12,80; s
H-4'	7,06; dd <i>J</i> 1,1; 8,5	7,10; dd <i>J</i> 1,0; 8,4	7,10 ou 7,11; dd <i>J</i> 1,1; 8,6	7,07 ou 7,08; dd <i>J</i> 1,1; 8,4	7,08; dd <i>J</i> 1,1; 8,6	6,50; d <i>J</i> 2,5	6,51; d <i>J</i> 2,4	6,53; d <i>J</i> 2,5	6,52; d <i>J</i> 2,5
H-5'	7,54; ddd <i>J</i> 1,6; 7,3; 8,5	7,56; ddd <i>J</i> 1,6; 7,2; 8,4	7,54-7,60; m	7,49-7,60; m	7,56; ddd <i>J</i> 1,6; 7,3; 8,6	—	—	—	—
5'-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	3,88; s	3,88; s	3,89; s	3,89; s
H-6'	6,99; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 8,2	7,02; ddd <i>J</i> 1,0; 7,2; 8,2	7,03; ddd <i>J</i> 1,1; 7,2; 8,2	7,00; ddd <i>J</i> 1,1; 7,2; 8,2	7,00; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 8,2	6,53; dd <i>J</i> 2,5; 8,9	6,53; dd <i>J</i> 2,4; 8,6	6,56; dd <i>J</i> 2,5; 8,9	6,55; dd <i>J</i> 2,5; 9,0
H-7'	8,19; dd <i>J</i> 1,6; 8,2	8,22; dd <i>J</i> 1,6; 8,2	8,21; dd <i>J</i> 1,5; 8,2	8,30; dd <i>J</i> 1,6; 8,2	8,23; dd <i>J</i> 1,6; 8,2	8,18; d <i>J</i> 8,9	8,19; dd <i>J</i> 0,6; 8,6	8,23; d <i>J</i> 8,9	8,20; d <i>J</i> 9,0
1''-CH <sub>3</sub>	2,50; s	—	—	—	—	2,50; s	—	—	—
3''-OH	—	12,59; s	11,86; s	12,03; s	12,46; s	—	11,90; s	11,92; s	12,28; s
H-4''	—	6,54; d <i>J</i> 2,5	7,10 ou 7,11; dd <i>J</i> 1,1; 8,6	7,07 ou 7,08; dd <i>J</i> 1,1; 8,4	6,48-6,57; m	—	7,08; dd <i>J</i> 1,1; 8,2	7,08; dd <i>J</i> 1,0; 8,4	6,18; d <i>J</i> 2,3
H-5''	—	—	7,54-7,60; m	7,49-7,60; m	—	—	7,54; ddd <i>J</i> 1,6; 7,3; 8,2	7,50-7,59; m	—
5''-OCH <sub>3</sub>	—	3,89; s	—	—	3,89; s	—	—	—	3,87; s
H-6''	—	6,49; dd <i>J</i> 2,5; 9,0	6,96; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 8,1	6,82; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 8,2	6,48-6,57; m	—	6,94; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 8,1	6,84; ddd <i>J</i> 1,0; 7,3; 8,3	5,97; d <i>J</i> 2,3
H-7''	—	7,64; d <i>J</i> 9,0	7,72; dd <i>J</i> 1,6; 8,1	7,49-7,60; m	7,73; dd <i>J</i> 2,3; 7,1	—	7,70; dd <i>J</i> 1,6; 8,1	7,50-7,59; m	—
7''-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	3,66; s

**Tabela 6B.** (continuação)

H- $\alpha$	—	7,22; d <i>J</i> 16,5	7,37; d <i>J</i> 16,2	—	—	—	—	—	7,24; d <i>J</i> 16,4
H- $\beta$	—	7,57; d <i>J</i> 16,5	7,58; d <i>J</i> 16,2	—	—	—	—	—	7,52; d <i>J</i> 16,4
H-2'''	—	7,08; d <i>J</i> 1,9	7,51; d <i>J</i> 8,6	7,67; d <i>J</i> 8,1	—	—	—	7,73; d <i>J</i> 8,8	7,51; d <i>J</i> 8,7
H-3'''	—	—	7,38; d <i>J</i> 8,6	7,23; d <i>J</i> 8,1	—	—	—	7,40; d <i>J</i> 8,8	6,92; d <i>J</i> 8,7
3'''-OCH <sub>3</sub>	—	3,95; s	—	—	—	—	—	—	—
4'''-OCH <sub>3</sub>	—	3,93; s	—	—	—	—	—	—	3,85; s
4'''-CH <sub>3</sub>	—	—	—	2,39; s	—	—	—	—	—
H-5'''	—	6,89; d <i>J</i> 8,4	7,38; d <i>J</i> 8,6	7,23; d <i>J</i> 8,1	—	—	—	7,40; d <i>J</i> 8,8	6,92; d <i>J</i> 8,7
H-6'''	—	7,16; dd <i>J</i> 1,9; 8,4	7,51; d <i>J</i> 8,6	7,67; d <i>J</i> 8,1	—	—	—	7,73; d <i>J</i> 8,8	7,51; d <i>J</i> 8,7

**Tabela 7B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos furânicos polissubstituídos **24B**.

Sinal \ Composto	24Ba	24Bb	24Bc	24Bd	24Be	24Bf	24Bg	24Bh	24Bi
C-2	149,2	148,9	149,3	149,6	152,0	149,6	149,7	150,3	148,5
C-3	121,1	123,0	122,7	123,3	120,1	120,0	120,9	122,1	122,7
C-4	123,4	121,9	122,5	121,1	127,3	123,2	122,1	121,8	125,5
C-5	163,2	159,6	159,2	158,3	149,0	162,5	162,2	156,2	158,6
5-CH <sub>3</sub>	15,1	—	—	—	—	15,0	14,5	—	—
C-1'	184,4	184,3	184,4	184,3	184,8	182,8	182,8	182,6	182,9
C-2'	118,5	118,8	118,7	118,66	118,4	112,3	112,3	112,4	112,7
C-3'	163,3	163,3	163,4	163,3	163,5	166,9	166,9	167,1	166,7
C-4'	118,6	118,7	118,8	118,6 ou 118,7	118,7	101,1	101,2	101,3	101,2
C-5'	136,4	136,4	136,6	136,5	136,8	166,3	166,4	166,6	166,2
5'-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	55,7	55,7	55,7	55,4; 55,5; 55,68 ou 55,75
C-6'	119,2	119,3	119,4	119,29 ou 119,31	119,4	108,2	108,3	108,5	108,1
C-7'	131,1	131,0	131,0	131,1	131,3	132,8	132,9	132,7	132,8
C-1''	193,2	191,9	193,5	195,8	190,1	193,4	194,2	195,5	190,6
1''-CH <sub>3</sub>	29,1	—	—	—	—	29,2	—	—	—
C-2''	—	114,0	119,9	119,6	113,6	—	119,8	119,5	106,7
C-3''	—	166,2	163,0	163,5	166,2	—	162,9	163,3	166,0
C-4''	—	101,3	118,8	118,6 ou 118,7	101,3	—	118,7	118,7	93,8
C-5''	—	166,6	137,0	137,4	166,8	—	136,7	137,5	166,7
5''-OCH <sub>3</sub>	—	55,77	—	—	55,8	—	—	—	55,4; 55,5; 55,68 ou 55,75
C-6''	—	108,0	119,3	119,29 ou 119,31	108,3	—	119,2	119,4	91,4
C-7''	—	133,7	131,9	132,8	132,9	—	131,9	132,6	161,4
7''-OCH <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	55,4; 55,5; 55,68 ou 55,75

**Tabela 7B.** (continuação)

C- $\alpha$	—	112,1	114,5	—	—	—	—	—	112,6
C- $\beta$	—	136,6	135,5	—	—	—	—	—	135,3
C-1'''	—	128,6	133,9	125,3	—	—	—	126,7	128,5
C-2'''	—	109,3	128,8	127,7	—	—	—	128,9	129,0
C-3'''	—	149,3	129,3	129,7	—	—	—	129,3	114,4
3'''-OCH <sub>3</sub>	—	56,00 ou 56,02	—	—	—	—	—	—	—
C-4'''	—	150,8	135,6	141,3	—	—	—	136,7	160,8
4'''-OCH <sub>3</sub>	—	56,00 ou 56,02	—	—	—	—	—	—	55,4; 55,5; 55,68 ou 55,75
4'''-CH <sub>3</sub>	—	—	—	21,6	—	—	—	—	—
C-5'''	—	111,2	129,3	129,7	—	—	—	129,3	114,4
C-6'''	—	122,0	128,8	127,7	—	—	—	128,9	129,0



## Capítulo 4

---

### SÍNTESE DE CICLO- HEPTA[6]CROMENO-9,11-DIONAS

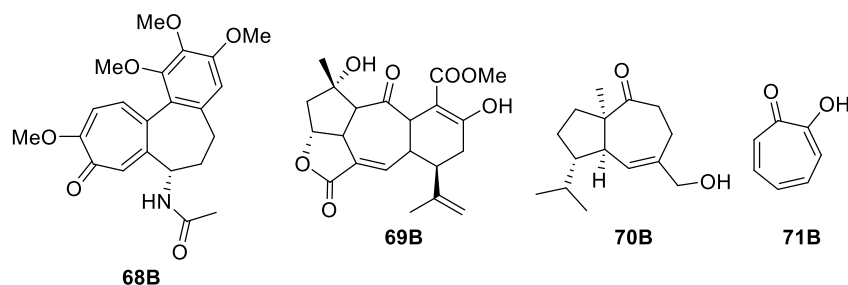


## 4.1. COMPOSTOS CONTENDO ANÉIS DE SETE MEMBROS

Os anéis de sete membros altamente substituídos são frequentemente encontrados em produtos naturais e a sua síntese representa um desafio significativo para os químicos orgânicos. Em seguida, abordar-se-á a ocorrência natural e os métodos de síntese de compostos contendo anéis de sete membros, em particular, anéis de ciclo-heptanona.

### 4.1.1. Ocorrência natural de compostos contendo anéis de ciclo-heptanona

Os anéis de ciclo-heptanona estão presentes em diversos produtos naturais com relevância farmacológica. Uma prova disso é o mebutato de ingenol (**28B**), um produto natural presente no Picato<sup>®</sup>, um fármaco recentemente aprovado para o tratamento da queratose actínica (ver parte B, subcapítulo 2.1.1) e a colquicina (**68B**), um alcaloide extraído das plantas *Colchicum* que é a substância ativa de um fármaco utilizado para o tratamento da gota. Existem muitos outros exemplos de produtos naturais bioativos contendo carbociclos de sete membros na sua estrutura central (Figura 18B), tais como a ramesvaralida (**69B**), um diterpeno que apresenta um esqueleto tricíclico C5-C7-C6 e foi isolado do coral *Sinularia dissecta* da costa de Mandapam no sul da Índia;<sup>100</sup> o (+)-afanamol I (**70B**), um sesquiterpenóide isolado da árvore *Aphanamixis grandifolia* da família das meliáceas;<sup>101</sup> os tropolonóides, uma família de mais de 200 compostos que abrange desde a tropolona (**71B**, derivado mais simples) até produtos complexos multicíclicos e alguns materiais considerados como alcaloides, que podem ser encontrados em plantas, fungos e bactérias;<sup>102</sup> entre outros.

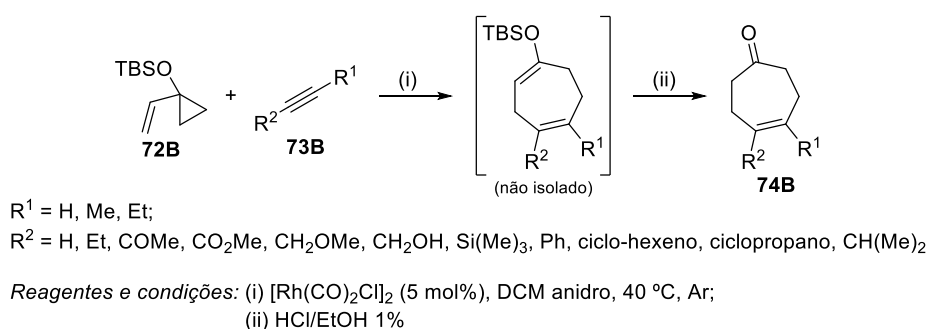


**Figura 18B.** Alguns exemplos de produtos naturais contendo um anel de ciclo-heptanona.

#### 4.1.2. Métodos de síntese de compostos contendo anéis de ciclo-heptanona

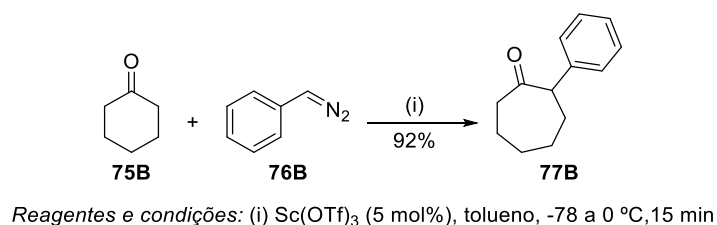
Os compostos contendo anéis de ciclo-heptanona podem ser gerados de diversas maneiras, apresentando-se em seguida os métodos mais recentes reportados na literatura para a preparação destes compostos. A maioria destes procedimentos consiste em reações de cicloadição catalisadas por metais de transição,<sup>103,104</sup> e reações de expansão de anel de ciclo-hexanonas catalisadas por ácidos de Lewis.<sup>105,106</sup>

As reações de ciclização para a formação de anéis de sete membros podem envolver cicloadições [4+3], [3+2+2] e [5+2].<sup>103</sup> Por exemplo, Wender *et al.* descreveram uma reação de cicloadição [5+2] intermolecular de 1-(*t*-butildimetilsililoxi)-1-vinilciclopropano (**72B**) com diferentes alcinos **73B** na presença de um catalisador de ródio,  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ , originando as 4-ciclo-heptenonas **74B** em rendimentos bons a excelentes (65-93%) (Esquema 30B).<sup>107</sup>



Esquema 30B

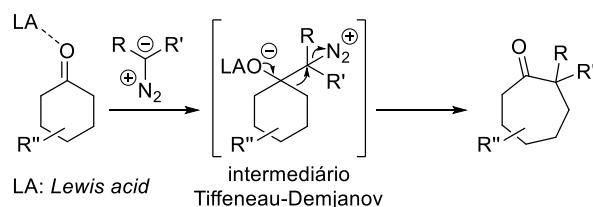
Rendina *et al.* descreveram um método de síntese de 2-arilcicloalcanonas funcionalizadas.<sup>105</sup> Em particular, a 2-fenilciclo-heptanona (**77B**) foi obtida através da reação da ciclo-hexanona (**75B**) com o (diazometil)benzeno (**76B**) catalisada por triflato de escândio(III) (Esquema 31B).



Esquema 31B

A inserção de uma nova ligação C–C pelos arildiazometanos nas cicloalcanonas não substituídas é uma solução num só passo para o desafio contínuo da  $\alpha$ -arilação. Esta

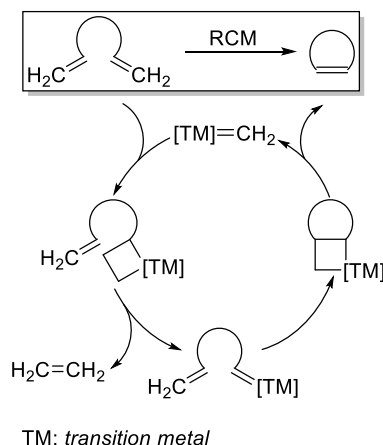
reação ocorre através da adição de um carbono diazometínico nucleofílico ao carbono carbonílico ativado pelo ácido de Lewis para originar um intermediário do tipo Tiffeneau-Demjanov, o qual sofre rearranjo do esqueleto carbonado com a extrusão de azoto, originando a ciclo-heptanona (Esquema 32B).<sup>106</sup>



Esquema 32B

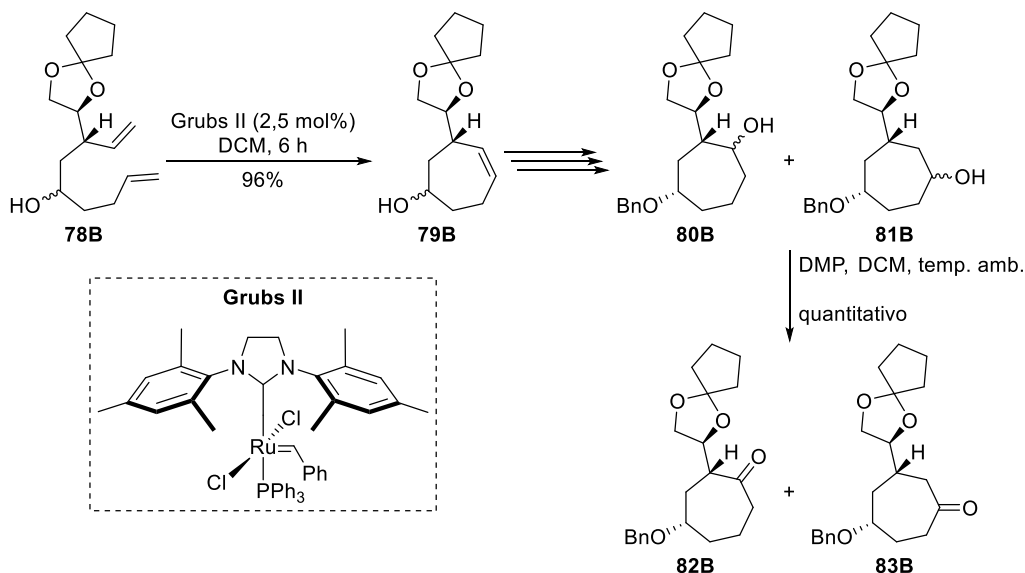
Outro método de síntese de vários anéis insaturados é conhecido como metátese de fecho de anel (RCM, do inglês *ring-closing metathesis*) e consiste na metátese intramolecular de dois alcenos terminais catalisada por metais de transição.<sup>108,109</sup> Estas reações ocorrem através de intermediários do tipo metalociclobutano e produzem etileno como subproduto maioritário (Esquema 33B). Os anéis mais usualmente sintetizados são os de cinco, seis e sete membros. No entanto, existem trabalhos na literatura que reportam a síntese de macro-heterociclos utilizando esta metodologia.<sup>110-</sup>

112

Esquema 33B. Ciclo catalítico básico de uma reação de RCM genérica.<sup>108,109</sup>

Esta metodologia tem sido muito utilizada na síntese de produtos naturais. Como exemplo, Maity *et al.* descreveram uma abordagem estereocontrolada para a construção do sistema de anéis C5-C5-C7 das micrandilactona A e lancifodilactona G, dois nortriterpenóides de ocorrência natural.<sup>113</sup> A metodologia desenvolvida envolveu a síntese do ciclo-hepteno **79B** através de uma reação de RCM do dienol **78B** na

presença do catalisador de Grubs II, em 96% de rendimento (Esquema 34B). O derivado **79B** foi transformado nas ciclo-heptanonas **82B,83B** pela introdução de um grupo hidroxilo, originando os ciclo-heptanóis **80B,81B**, seguida de oxidação destes.



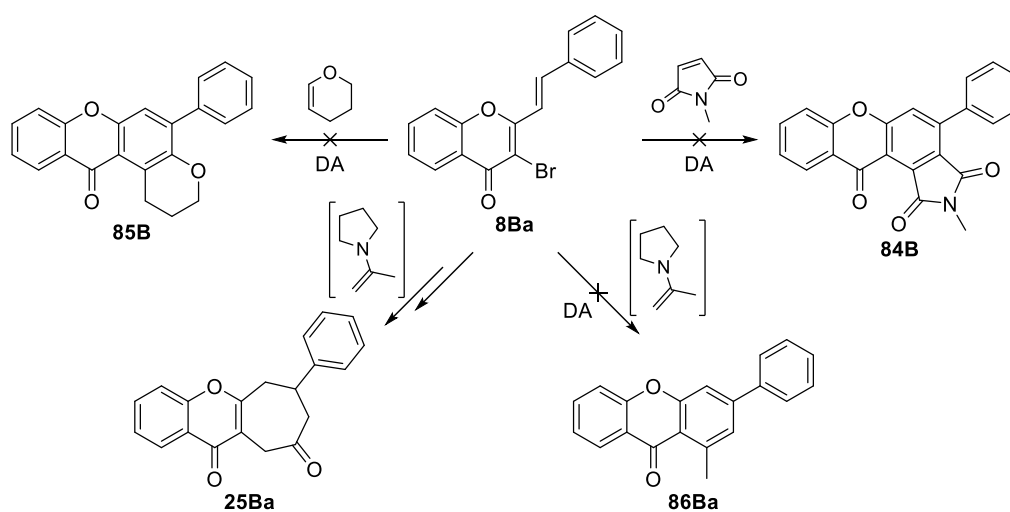
Esquema 34B

No presente capítulo apresenta-se a síntese de ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas. Estes compostos são constituídos por anéis de cromona fundidos com anéis de ciclo-heptanona, o que os torna em compostos interessantes pelas suas potenciais atividades biológicas, uma vez que combinam o núcleo cromona, que representa uma família bem conhecida de compostos biologicamente ativos,<sup>114</sup> e ciclo-heptanonas na mesma molécula.

## 4.2. SÍNTESE DE CICLO-HEPTA[*b*]CROMENO-9,11-DIONAS

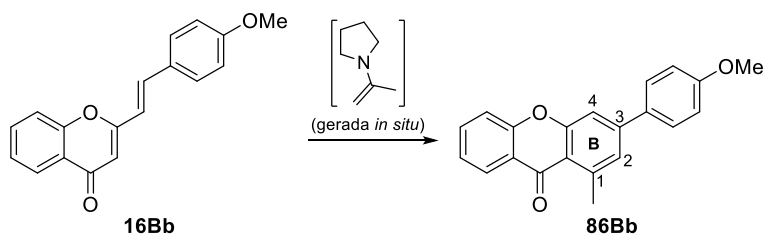
O objetivo inicial do trabalho apresentado no presente capítulo era estudar a reatividade de (*E*)-3-bromo-2-ECs como dienos em reações de DA. Os primeiros ensaios envolveram a tentativa de reação de DA da (*E*)-3-bromo-2-EC (**8Ba**) com *N*-metilmaleimida (Esquema 35B), a qual é um dienófilo pobre em elétrons muito usado neste tipo de reações pelo nosso grupo de investigação.<sup>28,30</sup> Testaram-se condições de reação altamente energéticas na ausência de solvente, a 200 °C durante 15 minutos sob irradiação com MW.<sup>28</sup> No entanto, não ocorreu reação de DA sob estas condições de reação e, portanto, testou-se esta reação na presença de um dienófilo rico em

eletrões (di-hidropirano, usado como reagente e solvente) de maneira a realizar uma reação de DA inversa (Esquema 35B). No entanto, voltou a não ocorrer reação de DA, o que pode ser justificado pela baixa temperatura de reação usada, imposta pelo baixo ponto de ebulição do di-hidropirano (86 °C).<sup>28</sup> Em seguida, testou-se a reação da (*E*)-3-bromo-2-EC (**8Ba**) com enaminas acíclicas baseada numa metodologia reportada por Letcher e colaboradores.<sup>61</sup> Isolou-se uma mistura diastereomérica complexa que não foi possível caracterizar por RMN. Por conseguinte, decidiu-se tratar esta mistura com um ácido forte tal como Letcher aplica a alguns dos seus derivados de xantona. Curiosamente, obteve-se a ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-diona **25Ba** em vez do derivado de xantona esperado **86Ba** (Esquema 35B).



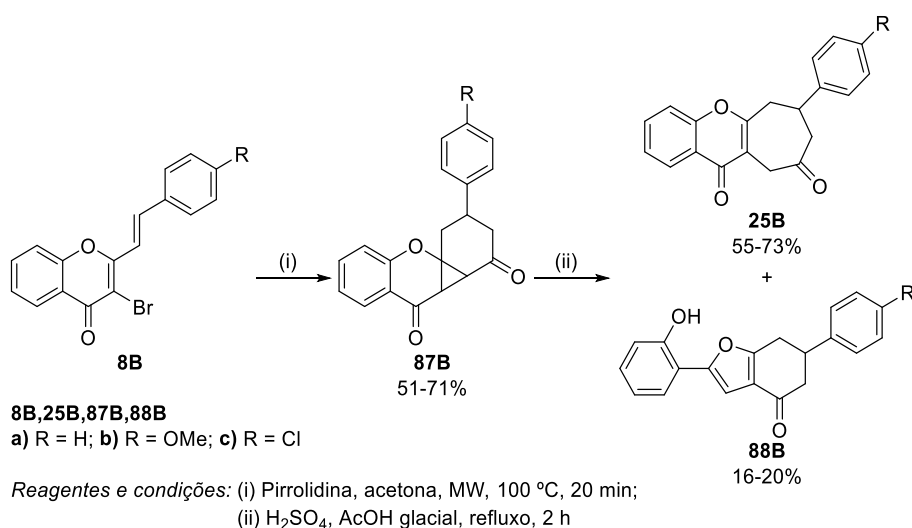
Esquema 35B

De maneira a evitar alguma má interpretação do procedimento utilizado, reproduziu-se as condições de reação descritas por Letcher e colaboradores na presença de uma 2-EC (*p*-metoxi-substituída, **16Bb**) e isolou-se o derivado de xantona esperado **86Bb** (Esquema 36B). No seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi possível observar dois dupletos a  $\delta$  7,34 e 7,52 ppm com constante de acoplamento a longa distância  $^4J_{2-4}$  1,8 Hz correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2 e H-4, respetivamente, e um singuleto a  $\delta$  2,99 ppm correspondente à ressonância dos prótons 1-CH<sub>3</sub>, os quais são sinais característicos do anel B do esqueleto de xantona.<sup>61</sup>



Esquema 36B

Neste ponto, pode-se então afirmar que a presença do átomo de bromo em C-3 influencia significativamente a reatividade das (*E*)-3-bromo-2-ECs. Consequentemente, o principal objetivo deste trabalho tornou-se perceber e explorar a síntese de novos derivados de ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas. Estes compostos foram obtidos em dois passos (Esquema 37B), envolvendo a reação de (*E*)-3-bromo-2-ECs **8B** com enaminas [geradas *in situ* através da reação entre uma cetona (usada como solvente) e uma amina secundária] sob irradiação com MW, resultando em intermediários do tipo benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**, as quais foram convertidas nos produtos desejados **25B** por tratamento com um ácido forte, obtendo-se as benzofuran-4(5*H*)-onas **88B** como subprodutos.



Esquema 37B

O derivado policíclico **87Ba** foi obtido em 56% de rendimento sob condições de aquecimento clássico durante 7 horas (Tabela 8B, ensaio 1), enquanto que, utilizando radiação MW como método alternativo de aquecimento conseguiu-se melhorar o rendimento, diminuir o tempo de reação e ainda, obter uma reação mais limpa, facilitando assim a purificação do produto desejado. Efetuaram-se vários ensaios, nos quais se variaram a temperatura e o tempo de reação assim como as aminas



secundárias e a sua quantidade (Tabela 8B, ensaios 2-8). Os melhores resultados foram obtidos na presença de um ligeiro excesso de pirrolidina (1,5 equiv), em acetona, a 100 °C durante 20 minutos (Tabela 8B, ensaio 5). Entre as aminas testadas, a pirrolidina foi a que originou melhores resultados. No entanto, também foi possível isolar o produto pretendido quando se usou a piperidina, mas em rendimento mais baixo (Tabela 8B, ensaio 8). Na presença de DBU (Tabela 8B, ensaio 9) não ocorreu reação, o que confirma o mecanismo proposto, uma vez que a DBU se comporta como uma base e não pode originar uma enamina. Apesar das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** terem sido obtidas em rendimentos moderados a bons (51-71%), dependendo do substituinte, ainda se recuperou algum reagente de partida (5-15%). Testaram-se ainda outras cetonas, tais como a butanona e a acetilacetona (Tabela 8B, ensaios 12 e 13), as quais também foram usadas como reagente e solvente, usando as melhores condições obtidas para esta reação em acetona. No entanto, em nenhum dos casos ocorreu reação, tendo-se recuperado o reagente de partida.

**Tabela 8B.** Otimização das condições de reação para a síntese das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.

Ensaio	Método de aquecimento	Composto de partida	Pirrolidina (equiv)	Tempo (min)	Temp. (°C)	Produto / $\eta$ (%) <sup>d</sup>	Recuperação de 8B (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	banho de óleo	<b>8Ba</b>	1,5	420	refluxo	<b>87Ba</b> / 56	—
<b>2<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	20+20	70	<b>87Bb</b> / 49	21
<b>3<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	40	100	<b>87Bb</b> / 69	13
<b>4<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	20	120	<b>87Bb</b> / 60	14
<b>5<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	20	100	<b>87Bb</b> / 71	12
<b>6<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	3	20	100	<b>87Bb</b> / 53	—
<b>7<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	0,75	20	100	<b>87Bb</b> / 30	26
<b>8<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	<sup>e</sup>	20	100	<b>87Bb</b> / 9	85
<b>9<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	<sup>f</sup>	20+20	100	—	93
<b>10<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Ba</b>	1,5	20	100	<b>87Ba</b> / 69	15
<b>11<sup>a</sup></b>	MW	<b>8Bc</b>	1,5	20	100	<b>87Bc</b> / 51	5
<b>12<sup>b</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	20	100	— <sup>g</sup>	— <sup>g</sup>
<b>13<sup>c</sup></b>	MW	<b>8Bb</b>	1,5	20	100	— <sup>g</sup>	— <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Reações realizadas em acetona; <sup>b</sup> Reação realizada em butanona; <sup>c</sup> Reação realizada em acetilacetona; <sup>d</sup> Rendimento dos produtos isolados após purificação; <sup>e</sup> Piperidina (1,5 equiv); <sup>f</sup> DBU (1,5 equiv); <sup>g</sup> No TLC da mistura de reação observou-se apenas reagente de partida, o qual não foi recuperado nem quantificado.

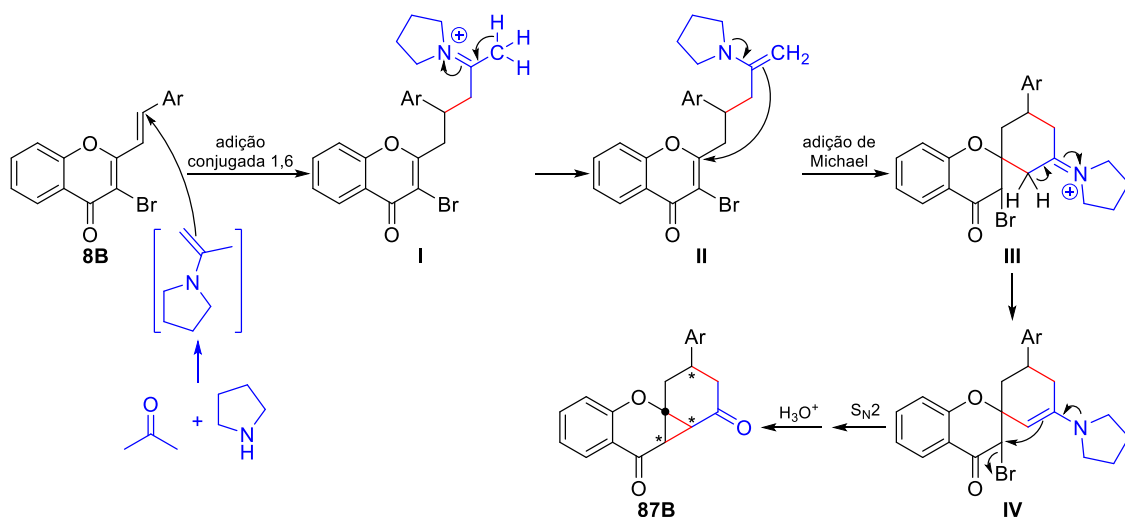
O tratamento destes intermediários **87B** com ácido sulfúrico em refluxo de ácido acético glacial durante 2 horas levou ao isolamento das ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B** como produtos maioritários em rendimentos moderados a bons (55-73%), juntamente com as benzofuran-4(5*H*)-onas **88B** em rendimentos baixos (16-20%) (Tabela 9B).

**Tabela 9B.** Rendimentos obtidos no tratamento com ácido das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.

Ensaio	$\eta$ de 25B (%) <sup>a</sup>	$\eta$ de 88B (%) <sup>a</sup>
1	25Ba 61	88Ba 20
2	25Bb 55	88Bb 17
3	25Bc 73	88Bc 16

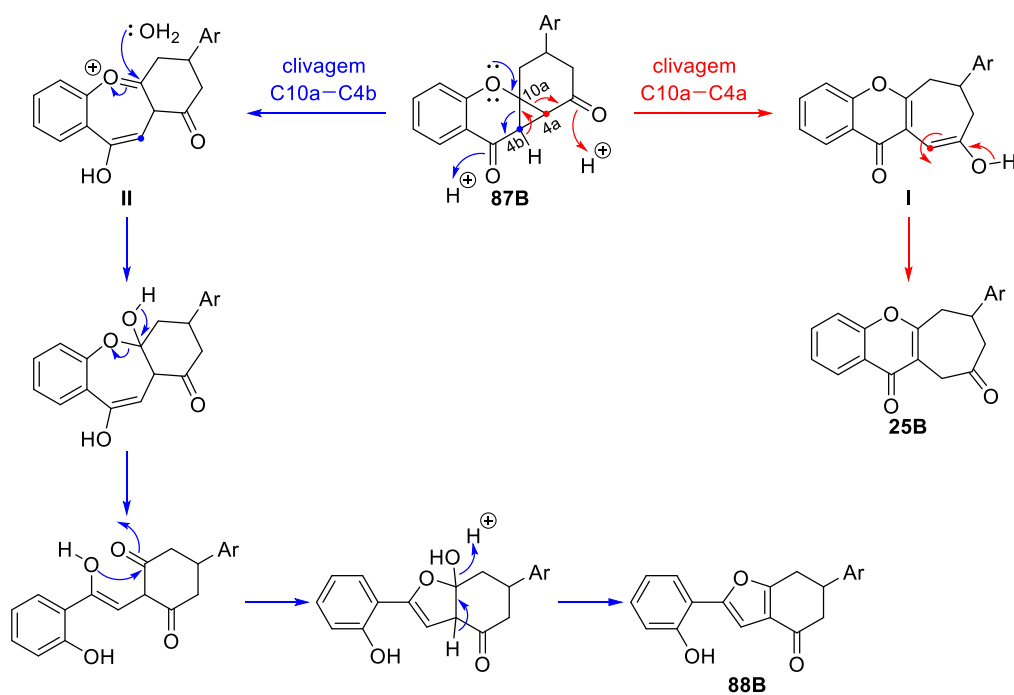
<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados após purificação por TLC preparativa.

O mecanismo proposto para a formação das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** considera uma reação *tandem* envolvendo adição conjugada 1,6/MIRC/hidrólise de imina de 1-(prop-1-en-2-il)pirrolidina (gerada *in situ* pela reação de acetona com pirrolidina) com (*E*)-3-bromo-2-ECs. Este mecanismo inicia-se com a adição conjugada 1,6 de 1-(prop-1-en-2-il)pirrolidina à ligação dupla C $\alpha$ =C $\beta$  das (*E*)-3-bromo-2-ECs **8B** para originar o intermediário **I** (Esquema 38B). Em seguida, de acordo com o trabalho apresentado anteriormente sobre reações MIRC de metilcetonas com 3-bromocromonas para sintetizar ciclopropa[*b*]cromanonas (parte B, subcapítulo 2.2), o intermediário **II** apresenta um grupo metileno ativado disponível para realizar uma adição de Michael intramolecular ao sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado da unidade 3-bromocromona, originando o intermediário espiro **III**. Por fim, o intermediário **IV** sofre uma substituição nucleofílica do 3-bromo, seguida de hidrólise da imina, para originar as benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**. Notavelmente, este processo em cascata é altamente eficiente, uma vez que se produz três novas ligações C–C, quatro novos estereocentros, sendo um deles um carbono quaternário espiro, num só passo.



Esquema 38B

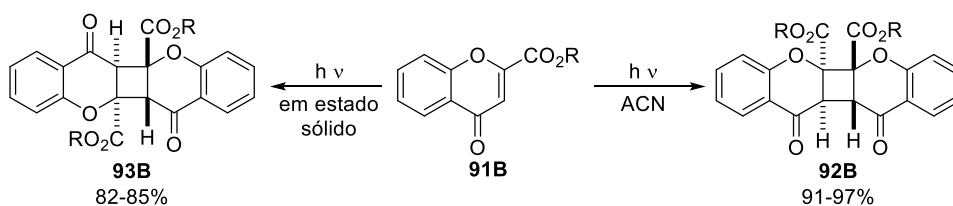
Seguidamente, as benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** intermediárias sofrem reações de expansão do anel de ciclopropano catalisadas por ácido, nas quais o carbono fornecido pelo ciclopropano é usado para criar um anel maior (ver parte B, subcapítulo 2.1.3). Assim, se o sistema bicíclico cromanona-ciclopropano abrir através da ligação simples C10a–C4a (Esquema 39B, via vermelha), formam-se 9-hidroxi-7,8-di-hidrociclo-hepta[*b*]cromen-11(6*H*)-onas **I**, as quais se interconvertem nos seus tautômeros cetônicos 7,8-di-hidrociclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B**. Por outro lado, se o sistema bicíclico cromanona-ciclopropano abrir através da ligação simples C10a–C4b (Esquema 39B, via azul), produzem-se derivados do tipo dibenzo[*b,f*]oxepina **II**, os quais sofrem hidratação, abertura do anel de oxepina, ataque nucleofílico intramolecular ao grupo carbonilo e, por fim, desidratação para originar as 2-(2-hidroxifenil)-6,7-di-hidrobenzofuran-4(5*H*)-onas **88B**.



Esquema 39B

#### 4.2.1. Reação de fotodimerização da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona

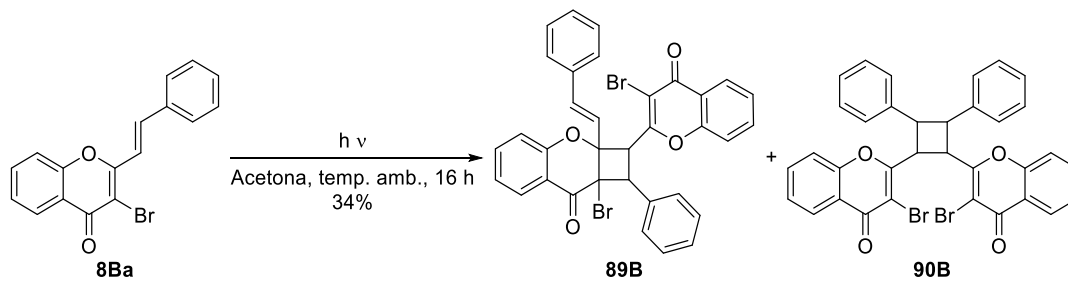
Juntamente com o ensaio sob condições de aquecimento clássico (Tabela 8B, ensaio 1), isolaram-se os compostos **89B** e **90B** como subprodutos desta reação. A sua formação resulta da dimerização fotoquímica da 3-bromo-2-EC (**8Ba**) de partida, visto que realizando a mesma reação na ausência de luz, tais reações de fotodimerização não ocorreram. De acordo com a literatura, as reações de fotodimerização de derivados de cromonas **91B**, em solução ou no estado sólido, ocorrem quando irradiadas com uma lâmpada de mercúrio de alta pressão de 500 W (Esquema 40B).<sup>115</sup>



Esquema 40B

Assim, irradiou-se uma solução de 3-bromo-2-EC (**8Ba**) em acetona, à temperatura ambiente, com uma lâmpada de halogéneo de 500 W (Esquema 41B). Após 16 horas, os dímeros **89B** (mistura diastereomérica) e **90B** foram obtidos na proporção 1:1 em 18 e 16% de rendimento, respetivamente, recuperando-se algum reagente de partida. O composto **89B** resulta da reação de cicloadição [2+2] entre as ligações duplas C2=C3

da unidade cromona e  $C\alpha=C\beta$  da unidade estirilo. Por sua vez, o composto **90B** é formado pela reação de cicloadição [2+2] entre duas ligações duplas  $C\alpha=C\beta$  das unidades estirilo, originando uma estrutura simétrica.



Esquema 41B

### 4.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

As estruturas de todos os compostos sintetizados no presente capítulo foram reveladas através de estudos de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , HSQC e HMBC, e em alguns casos, com o auxílio de espectros de COSY, NOESY e DEPT.

#### 4.3.1. Caracterização estrutural de benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas

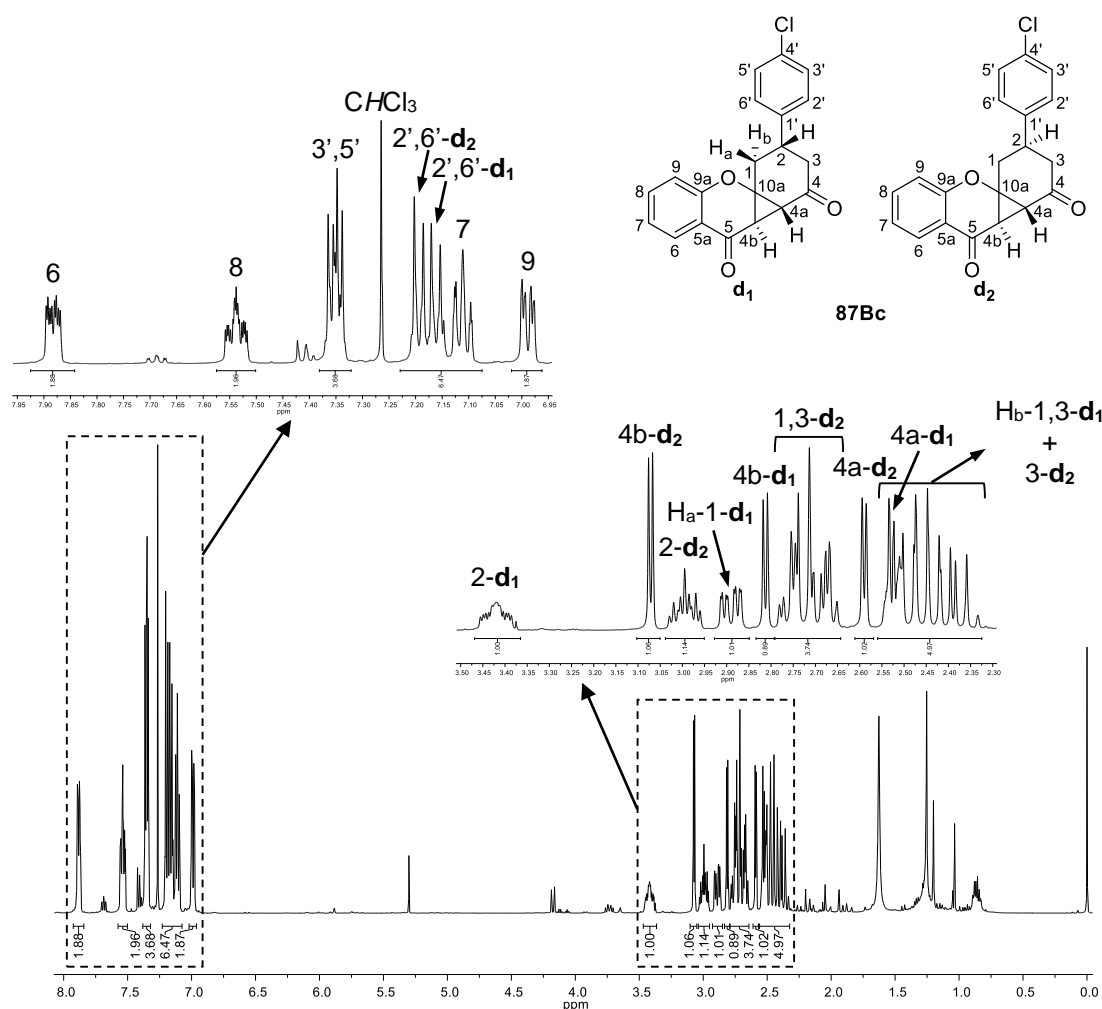
As benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** foram obtidas como uma mistura inseparável de dois diastereómeros (**d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>**) na proporção 1:1. Os seus sinais de RMN de  $^1H$  aparecem duplicados e consequentemente, a maioria destes sinais surgem como multipletos [como exemplo apresenta-se o espectro de RMN de  $^1H$  e as identificações da ressonância dos prótons da benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87Bc** (Figura 19B)]. No entanto, existem algumas características importantes nos espectros de RMN de  $^1H$  destes compostos que podem ser salientadas, principalmente na zona alifática onde se encontram os prótons dos anéis de ciclopropano e ciclohexanona:

- Quatro dupletos a  $\delta$  2,52-2,53 (**d<sub>1</sub>**) e 2,58-2,59 ppm (**d<sub>2</sub>**) correspondentes à ressonância do próton H-4a, e a  $\delta$  2,81-2,83 (**d<sub>1</sub>**) e 3,07-3,10 ppm (**d<sub>2</sub>**)

correspondentes à ressonância do próton H-4b, ambos prótons da unidade de ciclopropano;

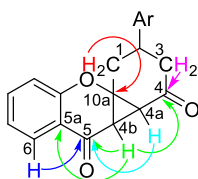
- Um duplo duplete de dupletos a  $\delta$  2,89-2,91 ppm correspondente à ressonância do próton H<sub>a</sub>-1 de **d**<sub>1</sub>. Os prótons H<sub>b</sub>-1 e H-3 de **d**<sub>1</sub> e H-3 de **d**<sub>2</sub> surgem sobrepostos na mesma zona do espectro de RMN de <sup>1</sup>H formando um multipletto a  $\delta$  2,33-2,58 ppm assim como os prótons H-1,3 de **d**<sub>2</sub>, os quais formam outro multipletto a  $\delta$  2,65-2,78 ppm;
- Dois multipletos a  $\delta$  2,92-3,04 (**d**<sub>2</sub>) e 3,36-3,48 ppm (**d**<sub>1</sub>) correspondentes à ressonância do próton H-2.

Os restantes sinais dos prótons dos anéis aromáticos da unidade de cromanona e do substituinte fenilo em C-2 surgem na gama de frequências típicas dos prótons aromáticos (Figura 19B e Tabela 10B).



**Figura 19B.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da benzo[1,3]ciclopropano[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87Bc**.

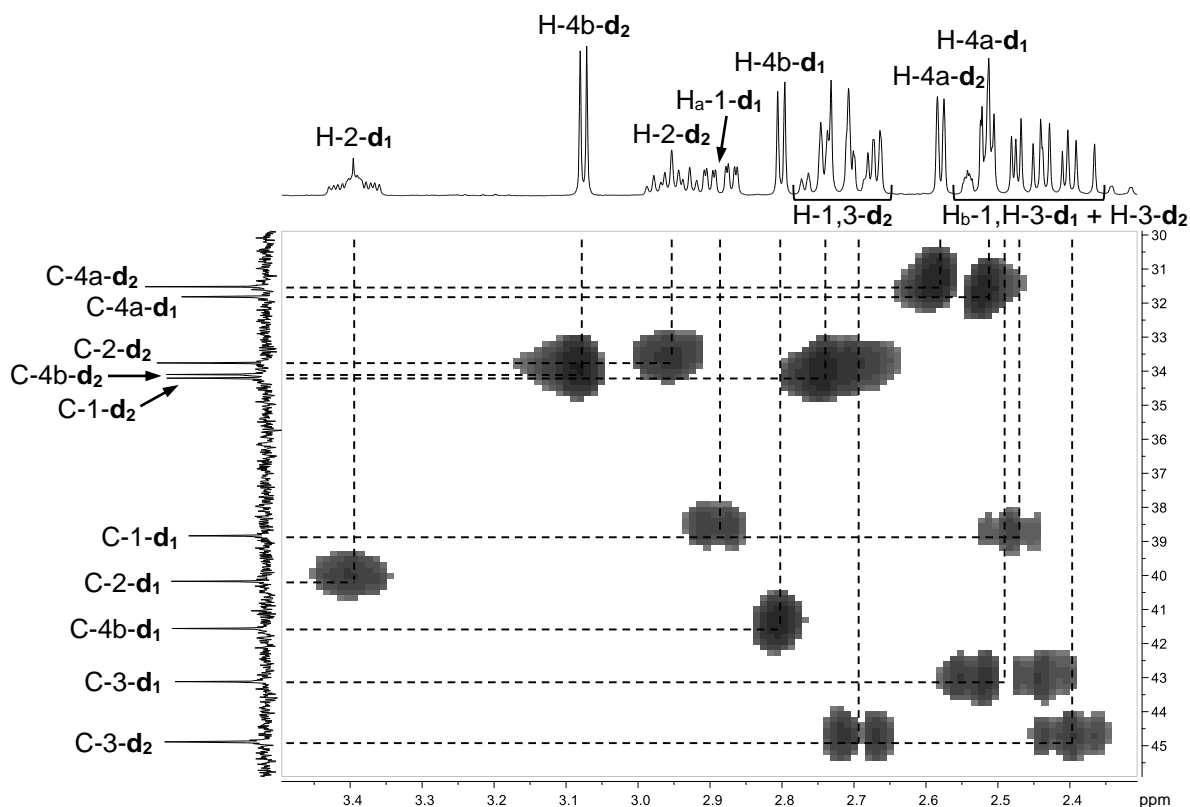
Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**, os sinais aparecem duplicados tal como se observou nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . Os carbonos carbonílicos C-4 ( $\delta$  201,4-203,1 ppm) e C-5 ( $\delta$  185,7-186,3 ppm) foram assinalados inequivocamente através das suas conetividades de HMBC ( $^{2/3}J_{1\text{H}-13\text{C}}$ ) com H-3,4b e H-4a,4b,6, respetivamente (Figura 20B). Adicionalmente, o assinalamento dos carbonos não protonados C-10a ( $\delta$  67,6-70,0 ppm) da junção das unidades de cromanona, ciclopropano e ciclo-hexanona foi efetuado através das suas conetividades com H-1 (Figura 20B) e pelo facto dos sinais correspondentes à ressonância destes carbonos não aparecerem nos espectros de DEPT (Tabela 11B).



**Figura 20B.** Representação das principais conetividades observadas no espectro de HMBC das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.

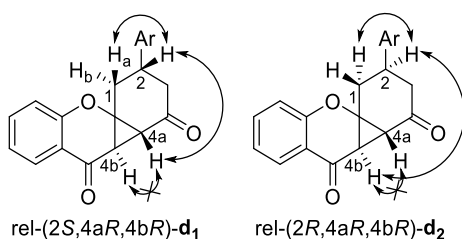
Os carbonos protonados foram facilmente assinalados através das conetividades de HSQC ( $^1J_{1\text{H}-13\text{C}}$ ) com os seus protões correspondentes. Na Figura 21B é possível ver o assinalamento inequívoco dos carbonos alifáticos dos anéis de ciclopropano e ciclo-hexanona de ambos os diastereómeros **d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>** do derivado **87Bb**.



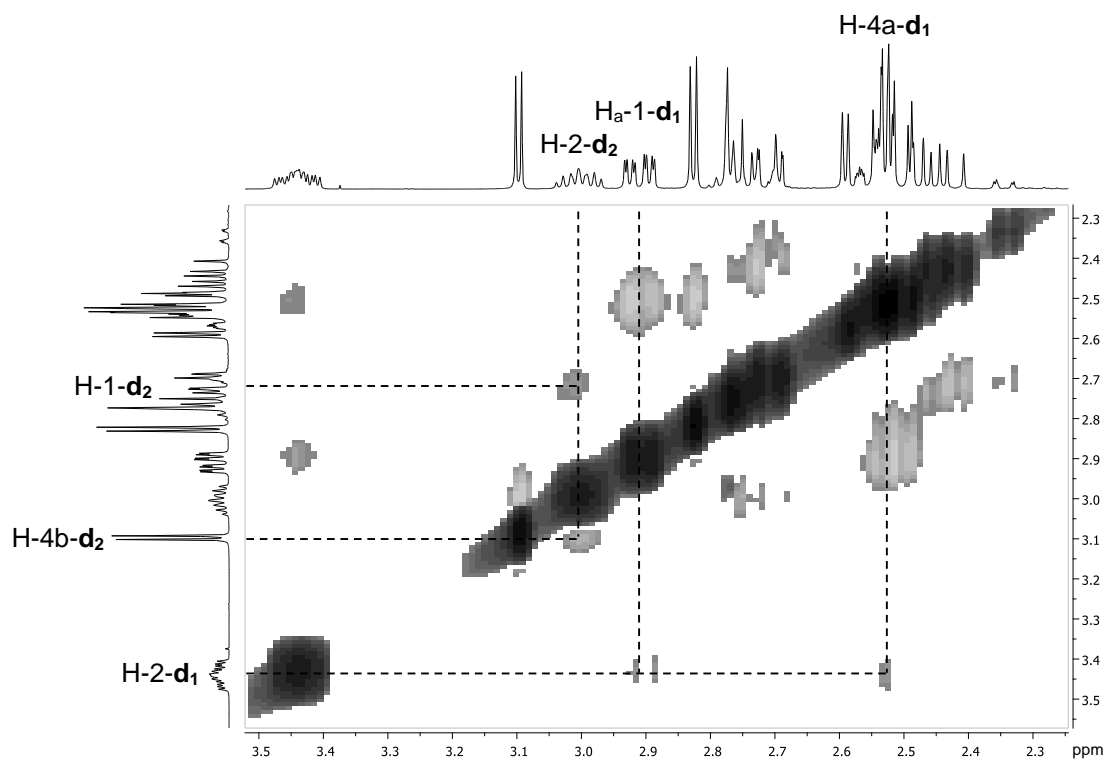


**Figura 21B.** Ampliação do espectro de HSQC da benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87Bb**.

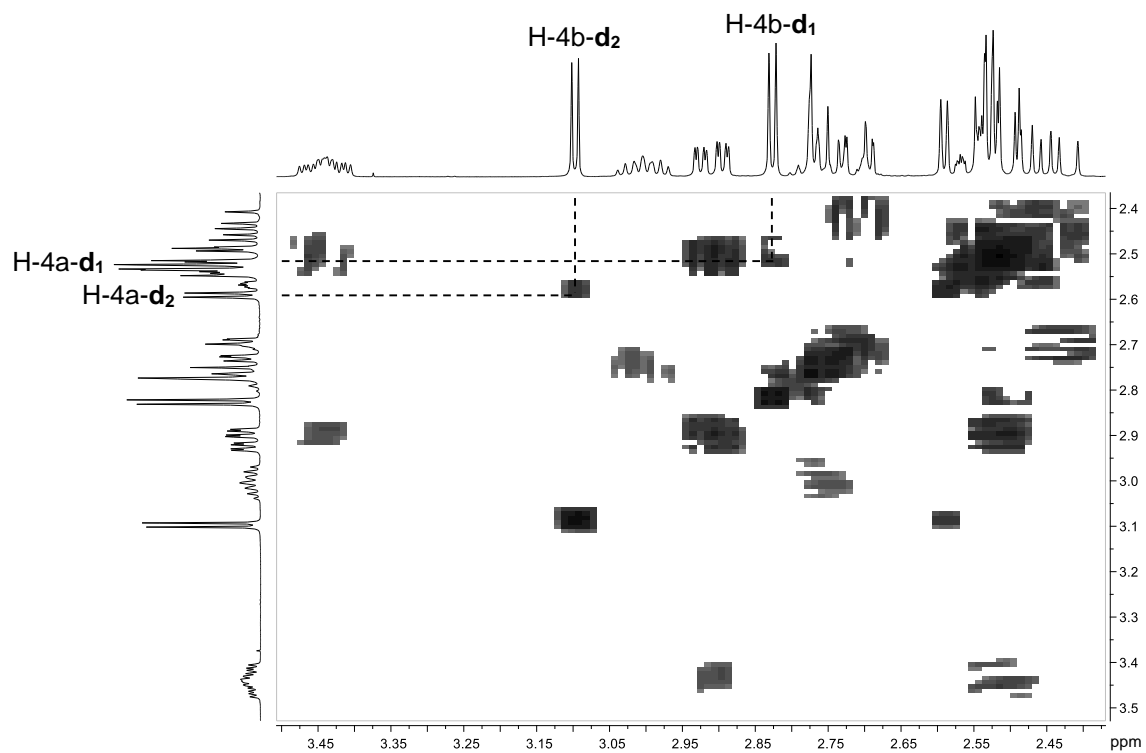
Os estudos de NOESY realizados para as benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** permitiram determinar a estereoquímica relativa de cada diastereómero. Nos espectros de NOESY destes compostos observou-se proximidade espacial de H-2 com H-4a e H<sub>a</sub>-1 para o rel-(2*S*,4a*R*,4b*R*)-**d**<sub>1</sub>, e H-2 com H-4b e H-1 para o rel-(2*R*,4a*R*,4b*R*)-**d**<sub>2</sub> (Figura 22B e Figura 23B). A ausência de correlação NOE entre H-4a e H-4b demonstra que estes prótons apresentam configuração *trans* em ambos os diastereómeros. Através do espectro de COSY foi possível identificar os prótons H-4a de cada diastereómero pelas suas correlações com os respectivos prótons H-4b-**d**<sub>1</sub> ou **d**<sub>2</sub> (Figura 24B).



**Figura 22B.** Efeitos NOE observados para ambos os diastereómeros das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.



**Figura 23B.** Ampliação da zona alifática do espectro de NOESY da benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87Ba**.



**Figura 24B.** Ampliação da zona alifática do espectro de COSY da benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87Ba**.

**Tabela 10B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.

Sinal \ Composto	87Ba		87Bb		87Bc	
	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>
H <sub>a</sub> -1	2,91; ddd <i>J</i> 1,7; 6,2; 15,1 Hz	2,69-2,77; m	2,89; ddd <i>J</i> 1,8; 6,1; 15,1 Hz	2,66-2,77; m	2,89; ddd <i>J</i> 1,6; 6,0; 15,1 Hz	2,65-2,78; m
H <sub>b</sub> -1	2,46-2,58; m		2,39-2,55; m		2,42-2,54; m	
H-2	3,41-3,48; m	2,97-3,04; m	3,36-3,43; m	2,92-2,99; m	3,38-3,46; m	2,96-3,03; m
H-3	2,46-2,58; m	2,41-2,47; m 2,69-2,77; m	2,39-2,55; m	2,34-2,44; m 2,66-2,77; m	2,42-2,54; m	2,33-2,42; m 2,65-2,78; m
H-4a	2,53; d <i>J</i> 4,9 Hz	2,59; d <i>J</i> 4,6 Hz	2,52; d <i>J</i> 4,8 Hz	2,58; d <i>J</i> 4,6 Hz	2,53; d <i>J</i> 4,7 Hz	2,59; d <i>J</i> 4,6 Hz
H-4b	2,83; d <i>J</i> 4,9 Hz	3,10; d <i>J</i> 4,6 Hz	2,81; d <i>J</i> 4,8 Hz	3,08; d <i>J</i> 4,6 Hz	2,81; d <i>J</i> 4,7 Hz	3,07; d <i>J</i> 4,6 Hz
H-6	7,88 e 7,89; 2dd <i>J</i> 1,7; 7,9 Hz		7,88 e 7,89; 2dd <i>J</i> 1,7; 7,9 Hz		7,88 e 7,89; 2dd <i>J</i> 1,7; 7,9 Hz	
H-7	7,07-7,14; m		7,09-7,13; m		7,09-7,13; m	
H-8	7,51-7,55; m		7,51-7,55; m		7,52-7,56; m	
H-9	6,98-7,00; m		6,988 e 6,994; 2dd <i>J</i> 0,7; 8,4 Hz		6,986 e 6,992; 2dd <i>J</i> 0,9; 8,4 Hz	
H-2',6'	7,22-7,27; m		7,14; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,17; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,16; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,19; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3',5'	7,36-7,40; m		6,90 e 6,91; 2d <i>J</i> 8,7 Hz		7,35 e 7,36; 2d <i>J</i> 8,5 Hz	
H-4'	7,28-7,32; m		—		—	
4'-OCH <sub>3</sub>	—		3,81 e 3,82; 2s		—	

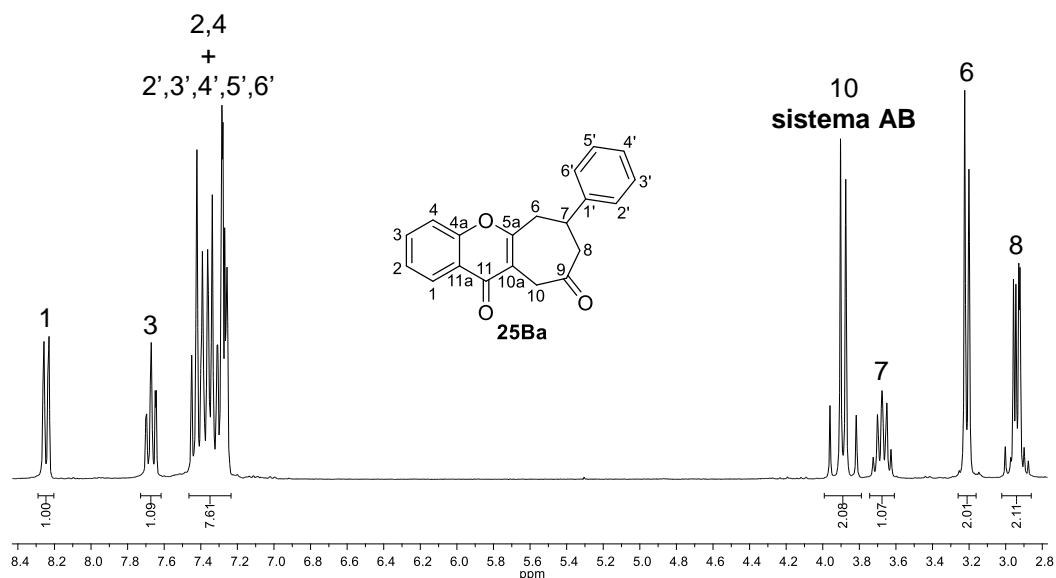
**Tabela 11B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT das benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B**.

Sinal \ Composto	DEPT	87Ba		87Bb		87Bc	
		d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>
C-1	CH <sub>2</sub>	38,6	33,9	38,8	34,2	38,6	33,9
C-2	CH	40,9	34,5	40,2	33,8	40,4	34,03 ou 34,05
C-3	CH <sub>2</sub>	42,8	44,6	43,1	44,9	42,7	44,4
C-4	—	203,0	201,8	203,1	202,0	202,5	201,4
C-4a	CH	31,8	31,5	31,8	31,5	31,7	31,5
C-4b	CH	41,6	34,1	41,6	34,1	41,5	34,03 ou 34,05
C-5	—	185,9 e 186,3		185,9 e 186,3		185,7	186,1
C-5a	—	117,8	118,4	117,8	118,4	117,8	118,3
C-6	CH	127,1 e 127,3		127,1 e 127,3		127,1 e 127,3	
C-7	CH	122,69 e 122,73		122,68 e 122,72		122,77 e 122,80	
C-8	CH	136,3 e 136,4		136,27 e 136,34		136,3 e 136,4	
C-9	CH	117,87 e 117,88		117,85 e 117,86		117,85 e 117,86	
C-9a	—	156,3 e 156,4		156,3 e 156,4		156,2 e 156,3	
C-10a	—	70,0	67,7	70,0	67,8	69,8	67,6
C-1'	—	141,6 e 141,9		133,7 e 134,0		140,0 e 140,4	
C-2',6'	CH	126,6 e 126,7		127,6 e 127,7		128,0 e 128,1	
C-3',5'	CH	129,07 e 129,11		114,37 e 114,42		129,23 e 129,26	
C-4'	<sup>a</sup>	127,48 e 127,52		158,81 e 158,84		133,26 e 133,29	
4'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—		55,4		—	

<sup>a</sup> No espectro de DEPT do derivado **87Ba** são visíveis os sinais correspondentes à ressonância deste carbono. No entanto, no caso dos derivados **87Bb,c**, estes sinais não aparecem nos respectivos espectros de DEPT devido à *p*-substituição em C-4'.

#### 4.3.2. Caracterização estrutural de ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas e benzofuran-4(5*H*)-onas

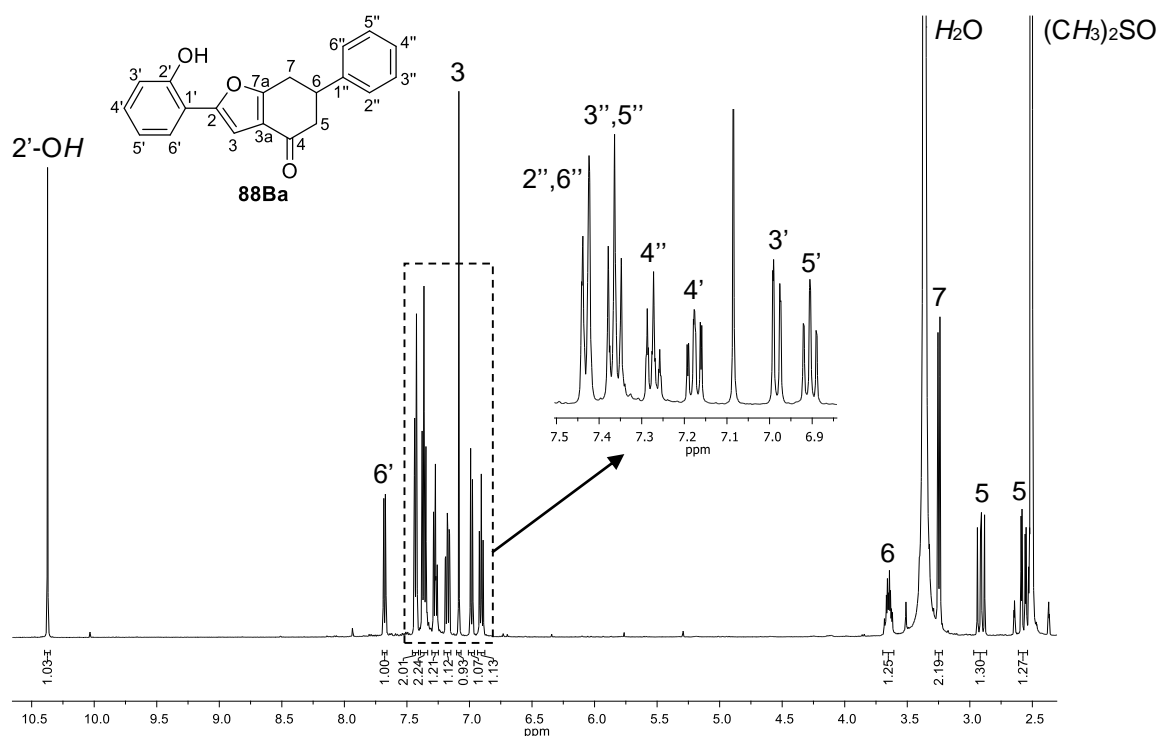
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25B** e benzofuran-4(5*H*)-onas **88B** revelaram o desaparecimento das características estruturais mencionadas anteriormente para a unidade de ciclopropano dos compostos **87B**. Assim, nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **25B** [como exemplo apresenta-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e as identificações da ressonância dos prótons da ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-diona **25Ba** (Figura 25B)] observou-se um sistema AB a  $\delta$  3,82-3,93 ppm com  $J_{AB}$  17,3-17,6 Hz correspondente à ressonância dos prótons metilênicos H-10 do novo anel de ciclo-heptanona formado, enquanto que, os prótons H-6,7,8 permanecem inalterados (Tabela 12B).



**Figura 25B.** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-diona **25Ba**.

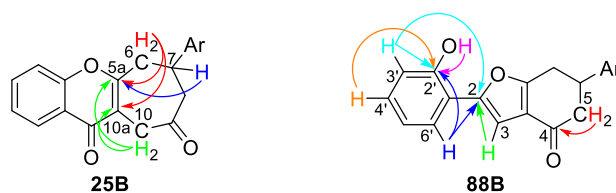
Adicionalmente, a análise dos espectros de HMBC ( $^2/3J_{\text{H-13C}}$ ) permitiu o assinalamento de dois carbonos não protonados C-5a e C-10a a  $\delta$  163,6-164,1 e 115,4-115,5 ppm através das suas conetividades com H-6,7,10 e H-6,10, respetivamente (Figura 27B). Estes carbonos resultaram da reposição da ligação C2=C3 da cromona. Os restantes carbonos surgem nos mesmos desvios químicos observados anteriormente para os intermediários policíclicos **87B**, os quais podem ser consultados na Tabela 13B.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **88B** [como exemplo apresenta-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e as identificações da ressonância dos prótons da benzofuran-4(5*H*)-ona **88Ba** (Figura 26B)] foram adquiridos usando DMSO- $d_6$  como solvente, devido à fraca solubilidade destes compostos em  $\text{CDCl}_3$ . Estes espectros mostram a presença de dois novos singletos: um a elevado valor de frequência ( $\delta$  10,37 ppm) correspondente à ressonância do próton 2'-OH, devido à ligação de hidrogénio intramolecular com o átomo de oxigénio do anel de furano; e outro a  $\delta$  7,08 ppm correspondente à ressonância do próton H-3 da unidade de furano. Os restantes prótons mantêm-se inalterados comparativamente com os intermediários **87B** (Tabela 14B).



**Figura 26B.** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da benzofuran-4(5*H*)-ona **88Ba**.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das benzofuran-4(5*H*)-onas **88B** observou-se a presença de apenas um carbono carbonílico C-4 a  $\delta$  192,3-192,7 ppm, o qual foi assinalado através das suas conectividades de HMBC ( $^{2/3}J_{\text{H-}^{13}\text{C}}$ ) com H-5, e o aparecimento de dois novos carbonos não protonados a  $\delta$  150,8-150,9 e 153,7-153,8 ppm, os quais foram assinalados como C-2 e C-2' pelas suas conectividades de HMBC com H-3,3',6', e 2'-OH e H-3',4',6', respetivamente (Figura 27B), indicando a abertura do anel de oxepina tal como proposto no mecanismo. Os assinalamentos dos restantes carbonos podem ser consultados na Tabela 15B.



**Figura 27B.** Representação das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC das ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-dionas **25B** e benzofuran-4(5*H*)-onas **88B**.

**Tabela 12B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H das ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-dionas **25B**.

Sinal \ Composto	25Ba	25Bb	25Bc
H-1	8,25; dd <i>J</i> 1,6; 7,9 Hz	8,22-8,26; m	8,24; dd <i>J</i> 1,6; 7,9 Hz
H-2	7,36-7,45; m	7,39-7,45; m	7,39-7,46; m
H-3	7,67; dt <i>J</i> 1,6; 7,8 Hz	7,64-7,69; m	7,68; ddd <i>J</i> 1,6; 7,2; 8,3 Hz
H-4	7,36-7,45; m	7,39-7,45; m	7,39-7,46; m
H-6	3,15-3,25; m	3,10-3,23; m	3,09-3,23; m
H-7	3,63-3,72; m	3,56-3,68; m	3,61-3,71; m
H-8	2,88-3,00; m	2,82-2,98; m	2,84-2,96; m
H-10	3,85 e 3,93; ABq <i>J</i> 17,3 Hz	3,82 e 3,91; ABq <i>J</i> 17,3 Hz	3,83 e 3,91; ABq <i>J</i> 17,6 Hz
H-2',6'	7,26-7,36; m	7,18; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,20; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3',5'	7,26-7,36; m	6,88; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,32; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4'	7,26-7,36; m	—	—
4'-OCH <sub>3</sub>	—	3,80; s	—

**Tabela 13B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de <sup>13</sup>C das ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-dionas **25B**.

Sinal \ Composto	25Ba	25Bb	25Bc
C-1	126,2	126,2	126,2
C-2	125,3	125,3	125,4
C-3	133,7	133,7	133,8
C-4	117,8	117,9	117,8
C-4a	155,9	155,9	155,9
C-5a	164,1	164,1	163,6
C-6	39,4	39,6	39,2
C-7	41,1	40,4	40,6
C-8	49,1	49,2	48,6
C-9	207,2	207,4	206,9
C-10	38,0	38,0	38,1
C-10a	115,4	115,4	115,5
C-11	176,2	176,2	176,1
C-11a	122,6	122,7	122,6
C-1'	143,3	135,4	141,7
C-2',6'	126,5	127,6	128,0
C-3',5'	129,1	114,3	129,2
C-4'	127,4	158,8	133,2
4'-OCH <sub>3</sub>	—	55,3	—

**Tabela 14B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS), multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*, Hz) de RMN de <sup>1</sup>H das benzofuran-4(5*H*)-onas **88B**.

Sinal \ Composto	88Ba	88Bb	88Bc
H-3	7,08; s	7,08; s	7,08; s
H-5	2,57; dd <i>J</i> 3,9; 16,2 Hz	2,52-2,56; m	2,56; dd <i>J</i> 3,9; 16,2 Hz
	2,91; dd <i>J</i> 12,4; 16,2 Hz	2,87; dd <i>J</i> 12,3; 16,2 Hz	2,90; dd <i>J</i> 12,4; 16,2 Hz
H-6	3,62-3,68; m	3,56-3,62; m	3,64-3,71; m
H-7	3,25; d <i>J</i> 8,0 Hz	3,16-3,23; m	3,23; d <i>J</i> 8,5 Hz
2'-OH	10,37; s	10,37; s	10,37; s
H-3'	6,98; dd <i>J</i> 1,1; 8,2 Hz	6,98; dd <i>J</i> 1,1; 8,2 Hz	6,98; dd <i>J</i> 1,1; 8,2 Hz
H-4'	7,18; ddd <i>J</i> 1,7; 7,3; 8,2 Hz	7,17; ddd <i>J</i> 1,7; 7,3; 8,2 Hz	7,18; ddd <i>J</i> 1,7; 7,3; 8,2 Hz
H-5'	6,90; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 7,8 Hz	6,90; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 7,8 Hz	6,90; ddd <i>J</i> 1,1; 7,3; 7,8 Hz
H-6'	7,68; dd <i>J</i> 1,7; 7,8 Hz	7,68; dd <i>J</i> 1,7; 7,8 Hz	7,67; dd <i>J</i> 1,7; 7,8 Hz
H-2'',6''	7,42-7,44; m	7,34; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,92; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-3'',5''	7,34-7,38; m	6,92; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,34; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-4''	7,27; tt <i>J</i> 1,3; 7,3 Hz	—	—
4''-OCH <sub>3</sub>	—	3,75; s	—



**Tabela 15B.** Desvios químicos (ppm, a partir do TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das benzofuran-4(5*H*)-onas **88B**.

Composto	88Ba	88Bb	88Bc
Sinal			
C-2	150,9	150,8	150,9
C-3	104,5	104,5	104,4
C-3a	122,1	122,1	122,1
C-4	192,6	192,7	192,3
C-5	44,5	44,8	44,2
C-6	40,3	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
C-7	30,3	30,6	30,1
C-7a	165,3	165,4	165,1
C-1'	116,2	116,2	116,2
C-2'	153,8	153,7	153,8
C-3'	116,1	116,1	116,1
C-4'	128,9	128,9	129,0
C-5'	119,3	119,3	119,3
C-6'	125,2	125,1	125,2
C-1''	143,1	135,1	142,1
C-2'',6''	127,1	128,1	129,1
C-3'',5''	128,6	113,9	128,5
C-4''	126,8	158,1	131,4
4''-OCH <sub>3</sub>	—	55,1	—

<sup>a</sup> Sob o sinal residual do solvente (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  39,52  $\pm$  0,06 ppm).

#### 4.3.3. Caracterização estrutural dos dímeros **89B** e **90B**

O dímero **89B** foi obtido como uma mistura inseparável de, pelo menos, dois diastereómeros na proporção 1:1,8, como foi possível observar no seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 28B). Por conseguinte, observou-se uma duplicação dos sinais de  $^1\text{H}$ , aparecendo a maioria como multipletos na zona aromática. No entanto, algumas características importantes devem ser salientadas, nomeadamente a presença de dois dupletos a  $\delta$  6,75 e 7,16 ppm correspondentes à ressonância dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respetivamente, em configuração *trans* ( $^3J_{\alpha,\beta}$  15,8 Hz) para o diastereómero maioritário (**d<sub>M</sub>-89B**), os quais formam um sistema AB a  $\delta$  6,80 e 6,86 ppm com  $J_{AB}$  15,9 Hz para o diastereómero minoritário (**d<sub>m</sub>-89B**); e o aparecimento de dois dupletos a  $\delta$  4,72 e 5,20 ppm (**d<sub>M</sub>-89B**), e  $\delta$  5,16 e 5,27 ppm (**d<sub>m</sub>-89B**) correspondentes à ressonância dos prótons H-1 e H-2, respetivamente, do novo anel de ciclobutano formado pela reação de fotodimerização.

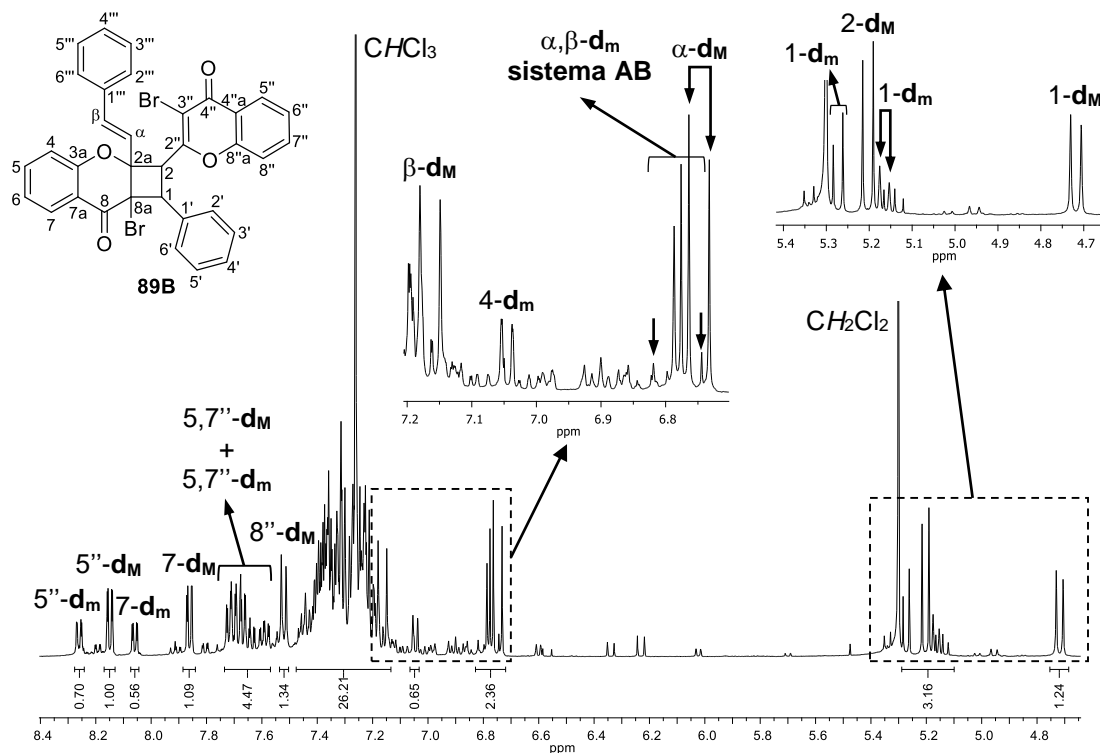
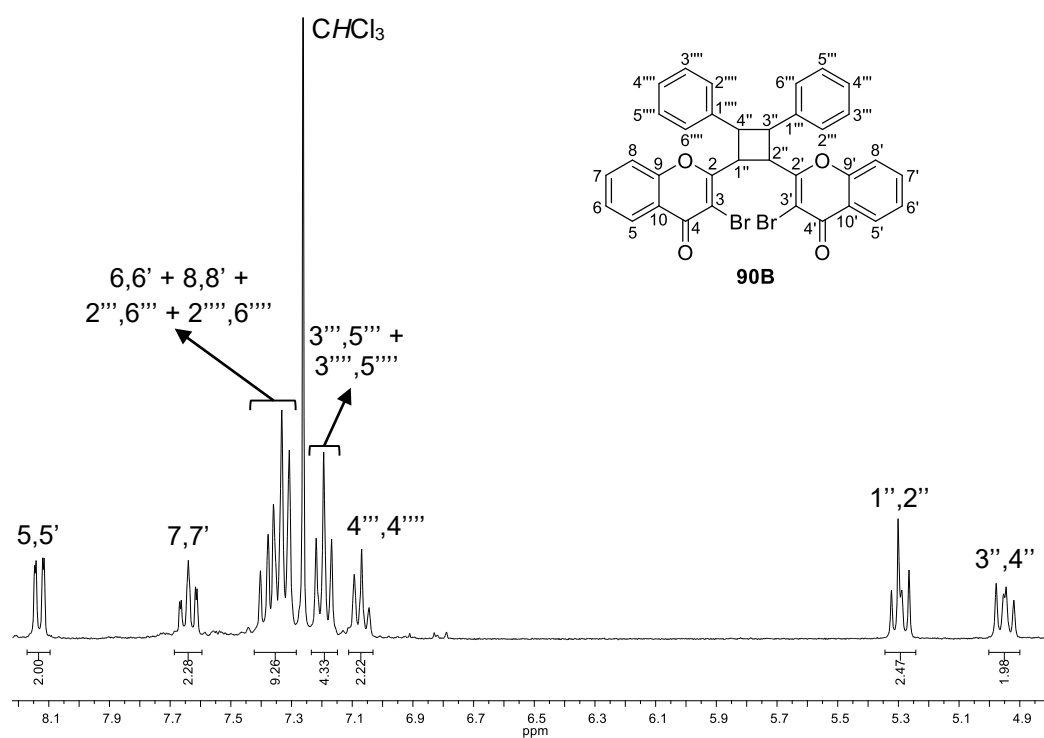


Figura 28B. Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do dímero **89B**.

Relativamente ao dímero **90B**, este composto é caracterizado pela sua estrutura simétrica. No seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 29B) observou-se a ausência dos dupletos ( $^3J_{\alpha,\beta}$  15-16 Hz) característicos dos prótons vinílicos H- $\alpha,\beta$  da ligação dupla  $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$  da unidade estirilo das (*E*)-3-bromo-2-ECs, e o aparecimento de dois duplos dupletos a  $\delta$  4,95 e 5,29 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'',4'' e H-1'',2'', respetivamente, do novo anel de ciclobutano formado pela reação de fotodimerização.



**Figura 29B.** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do dímero simétrico **90B**.



## Capítulo 5

---

# CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS



## 5.1. CONCLUSÕES

No segundo capítulo da parte B desta dissertação discutiu-se a preparação de novas ciclopropa[*b*]cromanonas a partir de reações MIRC catalisadas por bases de 3-bromocromonas com metilcetonas. Esta metodologia de síntese ocorre sob condições catalíticas alcalinas suaves e permite a síntese diastereosseletiva num só passo de *trans*-ciclopropa[*b*]cromanonas. As estruturas dos compostos sintetizados foram estabelecidas com base em estudos de RMN e a configuração absoluta dos três carbonos assimétricos do anel de ciclopropano foi inequivocamente determinada através de DRX de cristal único como uma mistura racémica de um par de enantiómeros [(1*R*,1*aS*,7*aR*)/(1*S*,1*aR*,7*aS*)]. Adicionalmente, as 1-acetilciclopropa[*b*]cromanonas pré-sintetizadas foram usadas como doadores de Michael para realizar uma reação MIRC com diferentes 3-bromocromonas, originando uma mistura de novos diastereómeros de dímeros 1,1'-carbonilbis(ciclopropa[*b*]cromanona). Os estudos de estereoquímica por HPLC quiral demonstraram que um dos diastereómeros destes dímeros simétricos constitui um composto *meso*.

No terceiro capítulo da parte B desta dissertação apresentaram-se novos compostos furânicos polissubstituídos sintetizados num só passo por adaptação de uma metodologia que envolveu a adição conjugada 1,4 de compostos 1,3-dicarbonilo, contendo diferentes substituintes do tipo metilo, fenilo e estirilo, a 3-bromocromonas, seguida de heterociclicização e abertura do anel de cromanona. Criou-se uma importante biblioteca de compostos furânicos polissubstituídos contendo unidades fenólicas que foram caracterizados inequivocamente através de técnicas de RMN 1D e 2D e DRX de cristal único.

No quarto capítulo da parte B desta dissertação, estudou-se a reatividade de (*E*)-3-bromo-2-ECs com enaminas derivadas de acetona sob radiação micro-ondas. Obtiveram-se benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas em rendimentos moderados a bons como misturas de dois diastereómeros. A síntese destes compostos envolveu uma reação *tandem* adição conjugada 1,6/MIRC/hidrólise de imina. Subsequentemente, a transformação destes intermediários policíclicos em ciclohepta[*b*]cromeno-9,11-dionas e benzofuran-4(5*H*)-onas foi alcançada através de tratamento com um ácido forte e envolveu reações de expansão do anel de ciclopropano. Paralelamente, verificou-se a fotodimerização da (*E*)-3-bromo-2-EC, originando duas estruturas diméricas diferentes.

O trabalho apresentado na parte B desta dissertação deu origem a três artigos científicos, dois dos quais já publicados em revistas de circulação internacional com arbitragem científica e um terceiro submetido:

- J. L. C. Sousa, O. Talhi, D. H. A. Rocha, D. C. G. A. Pinto, F. A. A. Paz, K. Bachari, G. Kirsch, A. M. S. Silva, "One-pot synthesis of novel highly functionalized furan-based polyphenolics", *Synlett* **2015**, 26, 2724-2729.
- J. L. C. Sousa, O. Talhi, R. F. Mendes, F. A. A. Paz, K. Bachari, A. M. S. Silva, "Catalytic one-pot diastereoselective Michael-initiated ring-closure of methyl ketones with 3-bromochromones: Synthesis of cyclopropa[*b*]chromanones", *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3949-3958.
- J. L. C. Sousa, A. M. S. Silva, "Microwave-assisted tandem reactions towards a new synthesis of cyclohepta[*b*]chromene-9,11-diones", *Synlett* **2016**, submetido.

## 5.2. PERSPETIVAS FUTURAS

Os compostos sintetizados na parte B desta dissertação apresentam grande potencial de aplicação biológica. De futuro, seria interessante realizar estudos no sentido de avaliar as propriedades biológicas das ciclopropa[*b*]cromanonas, dos compostos furânicos polissubstituídos e das ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas sintetizadas, em colaboração com grupos de investigação especializados nessa área.

Seria também interessante explorar a síntese das ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas, nomeadamente: conseguir um cristal de boa qualidade de um dos derivados policíclicos intermediários, de forma a determinar a sua configuração absoluta por DRX de cristal único; otimizar o tratamento ácido destes intermediários, de maneira a eliminar a formação de subprodutos e obter apenas as ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas desejadas em melhores rendimentos; testar outras (*E*)-3-bromo-2-ECs com diferentes substituintes; e otimizar as reações com outras cetonas, como a butanona e a acetilacetona, usando outras aminas secundárias, empregando o uso de solventes que permitam aumentar a temperatura de reação e aumentando o tempo de reação.



## Capítulo 6

---

### PARTE EXPERIMENTAL



## 6.1. REAGENTES, SOLVENTES, SÍLICAS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Os reagentes, os solventes, as sílicas e os equipamentos utilizados nesta parte B do trabalho foram referidos anteriormente (Parte A, Capítulo 5), salvo as seguintes exceções:

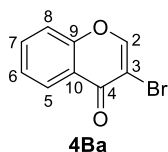
- A resolução dos enantiómeros por HPLC quiral da ciclopropa[*b*]cromanona **22Be**, de um diastereómero do dímero **51Ba** e ambos os diastereómeros do dímero **51Bc**, e ainda da forma *meso* do segundo diastereómero do dímero **51Ba** foi realizada em fase estacionária quiral usando uma coluna CHIRALCEL® OD (250 x 4,6 mm d.i., 10 µm tamanho de partícula). As análises foram feitas à temperatura ambiente, em modo isocrático, com deteção por UV a 254 nm. As fases móveis utilizadas foram: hexano/THF [75:25 (V/V)] com um caudal de 1,2 mL/min para **22Be**, hexano/IPA [70:30 (V/V)] com um caudal de 1,0 mL/min para **d<sub>1</sub>-51Ba** e **d<sub>1</sub>-51Bc**, e hexano/EtOH [90:10 (V/V)] com um caudal de 1,2 mL/min para **d<sub>2</sub>-51Bc**. Efetuou-se uma injeção de 20 µL de amostras com concentração 0,5-1,0 g/L de **22Be** em THF e **51Ba,c** numa mistura de THF/IPA ou THF/EtOH.
- As reações sob irradiação com micro-ondas foram efetuadas num aparelho de micro-ondas monomodo CEM Discover SP.
- Os espectros de massa de alta resolução por ionização de *electrospray* (EMAR-ESI) das ciclopropa[*b*]cromanonas **22B** e dos compostos furânicos polissubstituídos **24B** foram obtidos num espectrómetro de massa micrOTOF-Q 98 (SRSMC, Universidade de Lorraine, França).

## 6.2. SÍNTESE DE 3-BROMO(CROMONAS E 2-ESTIRILCROMONAS)

### 6.2.1. Síntese de 3-bromocromonas

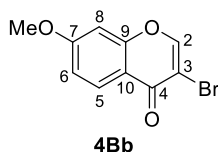
As 3-bromocromonas **4B** foram sintetizadas de acordo com um método descrito na literatura, o qual consistiu na bromação/ciclização num só passo de amidas vinílicas com Br<sub>2</sub> em clorofórmio à temperatura ambiente.<sup>116</sup>

**3-Bromocromona (4Ba):** P.f. 96-97 °C (Lit.<sup>116</sup> 95-99 °C).



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,44-7,50 (m, 2H, H-6,8); 7,72 (ddd,  $J$  1,6; 7,1; 8,7 Hz, 1H, H-7); 8,24 (s, 1H, H-2); 8,28 (dd,  $J$  1,6; 8,0 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  110,7 (C-3); 118,1 (C-8); 123,1 (C-10); 125,9 (C-6); 126,5 (C-5); 134,2 (C-7); 153,8 (C-2); 156,1 (C-9); 172,3 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 89 (12); 92 (23); 196 (20); 198 (16); 224 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 100); 226 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 98). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2^{79}\text{Br}$ : 223,9473; encontrado: 223,9465. Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2^{81}\text{Br}$ : 225,9452; encontrado: 225,9453.

**3-Bromo-7-metoxicromona (4Bb):** P.f. 180-182 °C.

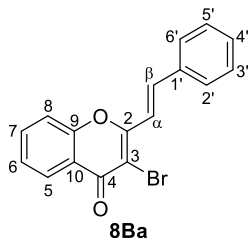


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,92 (s, 1H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 6,85 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-8); 7,02 (dd,  $J$  2,4; 9,1 Hz, 1H, H-6); 8,16 (s, 1H, H-2); 8,17 (d,  $J$  9,1 Hz, 1H, H-5) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 (7- $\text{OCH}_3$ ); 100,2 (C-8); 110,8 (C-3); 115,3 (C-6); 117,0 (C-10); 127,9 (C-5); 153,3 (C-2); 157,9 (C-9); 164,4 (C-7); 171,6 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 119 (13); 122 (11); 175 (15); 211 (19); 213 (20); 228 (19); 254 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 100); 255 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 10); 256 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 94); 257 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 6). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^{79}\text{Br}$ : 253,9579; encontrado: 253,9582. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3^{81}\text{Br}$ : 255,9558; encontrado: 255,9566.

### 6.2.2. Síntese de (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas

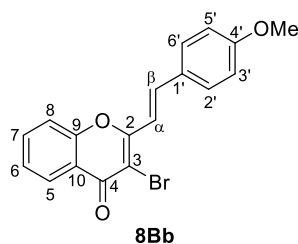
As (*E*)-3-bromo-2-estirilcromonas **8B** foram sintetizadas de acordo com um método descrito na literatura, o qual consistiu na bromação/ciclização num só passo de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)penta-2,4-dien-1-onas adequadamente substituídas com PTT em THF à temperatura ambiente.<sup>9</sup>

**(*E*)-3-Bromo-2-estirilcromona (8Ba):** P.f. 165-167 °C (Lit.<sup>9</sup> 167-169 °C).



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,41-7,48 (m, 4H, H-6,3',4',5'); 7,52 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,57 (d,  $J$  8,6 Hz, 1H, H-8); 7,65-7,68 (m, 2H, H-2',6'); 7,73 (ddd,  $J$  1,6; 7,0; 8,6 Hz, 1H, H-7); 7,74 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 8,26 (dd,  $J$  1,6; 8,0 Hz, 1H, H-5) ppm.

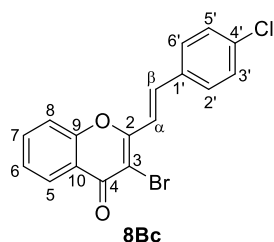
**(E)-3-Bromo-4'-metoxi-2-estirilcromona (8Bb):** P.f. 162-164 °C (Lit.<sup>9</sup> 149-151 °C).



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,88 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,97 (d, *J* 8,8 Hz, 2H, H-3',5'); 7,37 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,42 (ddd, *J* 0,9; 7,1; 8,0 Hz, 1H, H-6); 7,54 (dd, *J* 0,9; 8,6 Hz, 1H, H-8); 7,62 (d, *J* 8,8 Hz, 2H, H-2',6'); 7,69 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,71 (ddd, *J* 1,6; 7,1; 8,6 Hz, 1H, H-7); 8,25 (dd, *J* 1,6; 8,0

Hz, 1H, H-5) ppm.

**(E)-3-Bromo-4'-cloro-2-estirilcromona (8Bc):** P.f. 175-178 °C (Lit.<sup>4</sup> 154-155 °C).



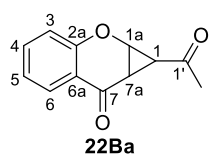
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,40-7,47 (m, 1H, H-6); 7,43 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, H-3',5'); 7,49 (d, *J* 15,7 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,56 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-8); 7,60 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, H-2',6'); 7,68 (d, *J* 15,7 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,73 (ddd, *J* 1,7; 7,1; 8,3 Hz, 1H, H-7); 8,26 (dd, *J* 1,7; 8,0 Hz, 1H, H-5) ppm.

### 6.3. SÍNTESE DE CICLOPROPA[*b*]CROMANONAS

#### 6.3.1. Síntese de 1-acetil-1a,7a-di-hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-onas 22Ba,b

A uma solução de 3-bromocromona **4B** (0,20 mmol) em acetona/THF (1:1) (10 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60% (1 gota por 50 mg de reagente de partida). Deixou-se a mistura de reação em agitação, a refluxo durante 48 h. Após este período, esta foi adicionada a gelo (5 g) e água (15 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Em seguida, esta solução aquosa foi extraída com diclorometano (2  $\times$  15 mL). Secou-se a fase orgânica através de sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à securo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano/hexano (2:1) como eluente.

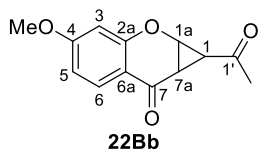
**1-Acetil-1a,7a-di-hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona (22Ba):**  $\eta$  19,0 mg (47%); p.f. 122-124 °C.



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,36 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>); 2,68 (dd, *J* 2,7; 4,8 Hz, 1H, H-1); 2,90 (dd, *J* 4,8; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 4,73 (dd, *J* 2,7; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 6,98 (dd, *J* 0,9; 8,6 Hz, 1H, H-3); 7,10 (ddd, *J* 0,9; 7,2; 7,9 Hz, 1H, H-5); 7,53 (ddd, *J* 1,8; 7,2; 8,6 Hz, 1H, H-4); 7,90

(dd,  $J$  1,8; 7,9 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  28,2 (C-1); 31,4 (1'-CH<sub>3</sub>); 35,2 (C-7a); 63,5 (C-1a); 117,8 (C-3); 118,6 (C-6a); 122,6 (C-5); 127,0 (C-6); 136,1 (C-4); 157,0 (C-2a); 186,2 (C-7); 203,1 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3+\text{H}]^+$ : 203,0708; encontrado: 203,0704.

**1-Acetil-4-metoxi-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bb):**  $\eta$  15,8 mg (34%); p.f. 158-159 °C.

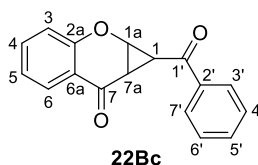


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,35 (s, 3H, 1'-CH<sub>3</sub>); 2,62 (dd,  $J$  2,7; 4,8 Hz, 1H, H-1); 2,83 (dd,  $J$  4,8; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 3,84 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 4,71 (dd,  $J$  2,7; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 6,40 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,65 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,84 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  28,9 (C-1); 31,4 (1'-CH<sub>3</sub>); 34,5 (C-7a); 55,7 (4-OCH<sub>3</sub>); 63,9 (C-1a); 100,6 (C-3); 111,2 (C-5); 112,2 (C-6a); 128,7 (C-6); 159,0 (C-2a); 166,1 (C-4); 185,0 (C-7); 203,3 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{Na}]^+$ : 255,0633; encontrado: 255,0642.

### 6.3.2. Síntese de 1-benzoil- e 1-cinamoil-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-onas 22Bc-I

A uma solução de 3-bromocromona **4B** (0,20 mmol) e a metilcetona apropriada (0,22 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60% (1 gota por 50 mg de reagente de partida). Deixou-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente. Após o consumo completo do reagente de partida (monitorizado por TLC), esta foi adicionada a gelo (5 g) e água (15 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Em seguida, filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano/hexano (2:1) como eluente.

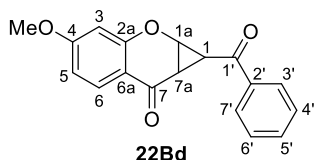
**1-Benzoil-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bc):**  $\eta$  40,2 mg (76%); p.f. 166-167 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,13 (dd,  $J$  4,9; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 3,38 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 4,91 (dd,  $J$  2,7; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 7,03 (dd,  $J$  0,9; 8,4 Hz, 1H, H-3); 7,14 (dt,  $J$  0,9; 7,6 Hz, 1H, H-5); 7,45-7,50 (m, 2H, H-4',6'); 7,53-7,63 (m, 2H, H-4,5'); 7,92-7,97 (m, 3H, H-6,3',7') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,1 (C-1); 35,3

(C-7a); 64,3 (C-1a); 117,9 (C-3); 118,7 (C-6a); 122,7 (C-5); 127,2 (C-6); 128,3 (C-3',7'); 128,8 (C-4',6'); 133,8 (C-5'); 136,2 (C-4); 136,6 (C-2'); 157,2 (C-2a); 186,4 (C-7); 195,2 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{17}H_{12}O_3+Na]^+$ : 287,0684; encontrado: 287,0681.

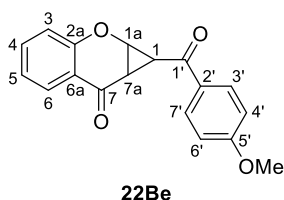
**1-Benzoil-4-metoxi-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bd):**  $\eta$  48,3 mg (82%); p.f. 208-210 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,05 (dd,  $J$  4,9; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 3,33 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 3,86 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 4,89 (dd,  $J$  2,7; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 6,45 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,69 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,45-7,50 (m, 2H, H-4',6');

7,60 (tt,  $J$  1,6; 7,4 Hz, 1H, H-5'); 7,89 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6); 7,92-7,95 (m, 2H, H-3',7') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  25,7 (C-1); 34,7 (C-7a); 55,8 (4-OCH<sub>3</sub>); 64,7 (C-1a); 100,6 (C-3); 111,3 (C-5); 112,3 (C-6a); 128,3 (C-3',7'); 128,78 (C-4',6'); 128,84 (C-6); 133,7 (C-5'); 136,6 (C-2'); 159,2 (C-2a); 166,1 (C-4); 185,3 (C-7); 195,3 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{18}H_{14}O_4+H]^+$ : 295,0970; encontrado: 295,0968.

**1-(4-Metoxibenzoil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Be):**  $\eta$  12,9 mg (22%); p.f. 128-129 °C.

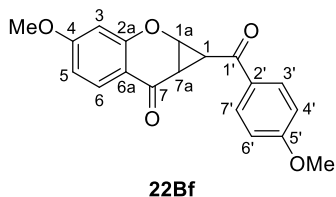


**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,09 (dd,  $J$  4,9; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 3,32 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 3,87 (s, 3H, 5'-OCH<sub>3</sub>); 4,89 (dd,  $J$  2,7; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 6,93 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-4',6'); 7,02 (dd,  $J$  0,9; 8,5 Hz, 1H, H-3); 7,13 (ddd,  $J$  0,9; 7,3; 8,0 Hz, 1H, H-5); 7,55 (ddd,  $J$  1,8; 7,3; 8,5 Hz, 1H, H-4); 7,91 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-3',7');

7,95 (dd,  $J$  1,8; 8,0 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  24,6 (C-1); 35,1 (C-7a); 55,6 (5'-OCH<sub>3</sub>); 64,1 (C-1a); 114,0 (C-4',6'); 117,9 (C-3); 118,7 (C-6a); 122,6 (C-5); 127,1 (C-6); 129,6 (C-2'); 130,6 (C-3',7'); 136,1 (C-4); 157,3 (C-2a); 164,1 (C-5'); 186,7 (C-7); 193,3 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{18}H_{14}O_4+Na]^+$ : 317,0790; encontrado: 317,0792. **DRX:** o composto **22Be** cristaliza no grupo espacial  $P2_1/c$  monoclinico centrossimétrico.

**4-Metoxi-1-(4-metoxibenzoil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona**

**(22Bf):**  $\eta$  29,8 mg (46%); p.f. 165-167°C.

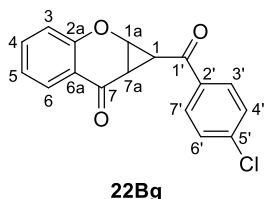


**22Bf**

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,00 (dd,  $J$  4,9; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 3,28 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 3,85 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 3,86 (s, 3H, 5'- $\text{OCH}_3$ ); 4,86 (dd,  $J$  2,7; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 6,44 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,67 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 6,93 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-4',6'); 7,87 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-

6); 7,91 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-3',7') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,2 (C-1); 34,4 (C-7a); 55,6 (5'- $\text{OCH}_3$ ); 55,7 (4- $\text{OCH}_3$ ); 64,5 (C-1a); 100,6 (C-3); 111,2 (C-5); 112,3 (C-6a); 113,9 (C-4',6'); 128,8 (C-6); 129,6 (C-2'); 130,6 (C-3',7'); 159,3 (C-2a); 164,0 (C-5'); 166,1 (C-4); 185,5 (C-7); 193,5 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 325,1076; encontrado: 325,1073.

**1-(4-Clorobenzoil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bg):**  $\eta$  49,6 mg (83%); p.f. 149-151 °C.

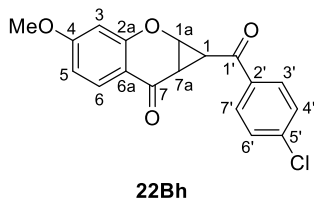


**22Bg**

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,12 (dd,  $J$  4,9; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 3,31 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 4,90 (dd,  $J$  2,7; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 7,03 (dd,  $J$  0,9; 8,5 Hz, 1H, H-3); 7,14 (ddd,  $J$  0,9; 7,3; 8,0 Hz, 1H, H-5); 7,45 (d,  $J$  8,8 Hz, 2H, H-4',6'); 7,56 (ddd,  $J$  1,8; 7,3; 8,5 Hz, 1H, H-4); 7,87 (d,  $J$  8,8 Hz, 2H, H-3',7'); 7,95 (dd,  $J$

1,8; 8,0 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,0 (C-1); 35,4 (C-7a); 64,4 (C-1a); 118,0 (C-3); 118,6 (C-6a); 122,7 (C-5); 127,2 (C-6); 129,2 (C-4',6'); 129,7 (C-3',7'); 134,8 (C-2'); 136,3 (C-4); 140,4 (C-5'); 157,2 (C-2a); 186,2 (C-7); 194,0 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClO}_3+\text{H}]^+$ : 299,0475; encontrado: 299,0468.

**1-(4-Clorobenzoil)-4-metoxi-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bh):**  $\eta$  54,6 mg (83%); p.f. 218-219 °C.



**22Bh**

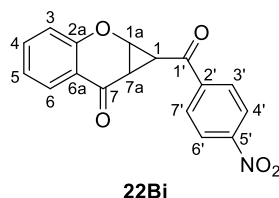
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,05 (dd,  $J$  4,9; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 3,26 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 1H, H-1); 3,86 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4,89 (dd,  $J$  2,6; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 6,44 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,69 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,45 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-4',6'); 7,88 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-3',7'); 7,89 (d,  $J$  8,9 Hz,

1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,6 (C-1); 34,8 (C-7a); 55,8 (4- $\text{OCH}_3$ ); 64,8 (C-1a); 100,7 (C-3); 111,4 (C-5); 112,2 (C-6a); 128,9 (C-6); 129,1 (C-3',7'); 129,6 (C-4',6'); 134,9 (C-2'); 140,3 (C-5'); 159,2 (C-2a); 166,2 (C-4); 185,0 (C-7); 194,2



(C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{18}H_{13}ClO_4+Na]^+$ : 351,0400; encontrado: 351,0384.

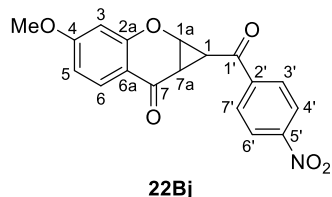
**1-(4-Nitrobenzoil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bi)**:  $\eta$  58,1 mg (94%); p.f. 194-195 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  3,19 (dd,  $J$  4,9; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 3,36 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 1H, H-1); 4,95 (dd,  $J$  2,6; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 7,05 (dd,  $J$  0,8; 8,6 Hz, 1H, H-3); 7,16 (ddd,  $J$  0,8; 7,1; 8,0 Hz, 1H, H-5); 7,59 (ddd,  $J$  1,8; 7,1; 8,6 Hz, 1H, H-4); 7,97 (dd,  $J$  1,8; 8,0 Hz, 1H, H-6); 8,10 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-3',7'); 8,32 (d,  $J$

9,0 Hz, 2H, H-4',6') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  25,7 (C-1); 35,8 (C-7a); 64,8 (C-1a); 118,0 (C-3); 118,5 (C-6a); 123,0 (C-5); 124,0 (C-4',6'); 127,2 (C-6); 129,3 (C-3',7'); 136,5 (C-4); 140,9 (C-2'); 150,6 (C-5'); 157,1 (C-2a); 185,7 (C-7); 194,1 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{17}H_{11}NO_5+H]^+$ : 310,0715; encontrado: 310,0699.

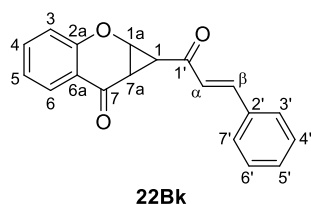
**4-Metoxi-1-(4-nitrobenzoil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bj)**:  $\eta$  63,1 mg (93%); p.f. 200-201 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  3,11 (dd,  $J$  4,9; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 3,31 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 1H, H-1); 3,87 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 4,94 (dd,  $J$  2,6; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 6,46 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,71 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,90 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6); 8,10 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H, H-3',7'); 8,32 (d,  $J$  9,0 Hz,

2H, H-4',6') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  26,3 (C-1); 35,3 (C-7a); 55,8 (4-OCH<sub>3</sub>); 65,2 (C-1a); 100,7 (C-3); 111,6 (C-5); 112,1 (C-6a); 124,0 (C-4',6'); 128,9 (C-6); 129,3 (C-3',7'); 141,0 (C-2'); 150,6 (C-5'); 159,1 (C-2a); 166,3 (C-4); 184,5 (C-7); 194,2 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{18}H_{13}NO_6+H]^+$ : 340,0821; encontrado: 340,0805.

**1-Cinamoil-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22Bk)**:  $\eta$  34,8 mg (60%); p.f. 189-190 °C.

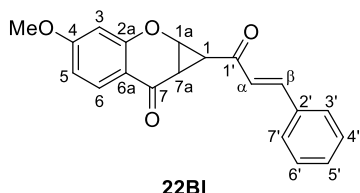


**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  2,97 (dd,  $J$  2,8; 4,8 Hz, 1H, H-1); 3,03 (dd,  $J$  4,8; 6,7 Hz, 1H, H-7a); 4,85 (dd,  $J$  2,8; 6,7 Hz, 1H, H-1a); 6,87 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,02 (dd,  $J$  0,9; 8,4 Hz, 1H, H-3); 7,13 (dt,  $J$  0,9; 7,8 Hz, 1H, H-5); 7,37-7,44 (m, 3H, H-4',5',6'); 7,52-7,58 (m, 3H, H-4,3',7'); 7,60 (d,  $J$  16,1

Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,95 (dd,  $J$  1,7; 7,8 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (125,77 MHz;  $CDCl_3$ )**:

$\delta$  27,1 (C-1); 35,3 (C-7a); 64,1 (C-1a); 117,9 (C-3); 118,7 (C-6a); 122,6 (C-5); 125,6 (C- $\alpha$ ); 127,1 (C-6); 128,6 (C-3',7'); 129,1 (C-4',6'); 131,1 (C-5'); 134,0 (C-2'); 136,1 (C-4); 144,2 (C- $\beta$ ); 157,2 (C-2a); 186,5 (C-7); 194,3 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{19}H_{14}O_3+Na]^+$ : 313,0841; encontrado: 313,0841.

**1-Cinamoil-4-metoxi-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (22BI):**  $\eta$  35,2 mg (55%); **p.f.** 179-180 °C.

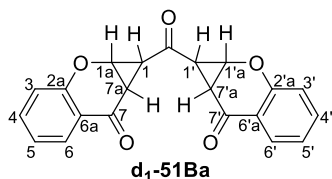


**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,92 (dd,  $J$  2,9; 4,9 Hz, 1H, H-1); 2,96 (dd,  $J$  4,9; 6,5 Hz, 1H, H-7a); 3,86 (s, 3H, 4- $OCH_3$ ); 4,84 (dd,  $J$  2,9; 6,5 Hz, 1H, H-1a); 6,44 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,68 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 6,87 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,37-7,43 (m, 3H, H-4',5',6'); 7,52-7,56 (m, 2H, H-3',7'); 7,59 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,88 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (125,77 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  27,7 (C-1); 34,7 (C-7a); 55,8 (4- $OCH_3$ ); 64,5 (C-1a); 100,6 (C-3); 111,2 (C-5); 112,3 (C-6a); 125,7 (C- $\alpha$ ); 128,6 (C-3',7'); 128,8 (C-6); 129,1 (C-4',6'); 131,0 (C-5'); 134,1 (C-2'); 144,1 (C- $\beta$ ); 159,2 (C-2a); 166,1 (C-4); 185,3 (C-7); 194,5 (C-1') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{20}H_{16}O_4+Na]^+$ : 343,0946; encontrado: 343,0939.

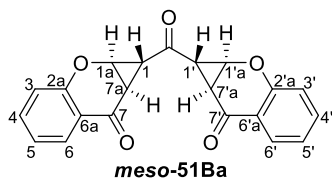
## 6.4. SÍNTESE DE BIS(CICLOPROPA[b]CROMANONAS)

### 6.4.1. Síntese dos dímeros simétricos 51Ba,b

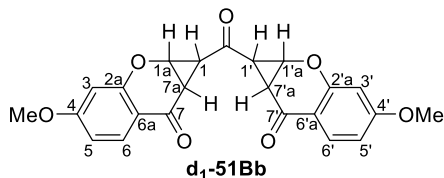
Os dímeros **51Ba,b** foram obtidos como subprodutos na síntese de ciclopropa[b]cromanonas 1-acetil-substituídas **22Ba,b**, usando o mesmo procedimento acima descrito, mas à temperatura ambiente. Após algumas horas de reação (ca. 5 h), dois diastereómeros de 1,1'-carbonilbis[1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona] **d<sub>1</sub>-51Ba,b** e **meso-51Ba,b**, juntamente com composto de partida **4Ba,b** que não reagiu e os produtos **22Ba,b**, foram separados por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente.

**(1*R*,1*a**S*,7*a**R*,1'*S*,1'*a**S*,7'*a**R*)-1,1'-Carbonilbis[1*a*,7*a*-di-****hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona] (d<sub>1</sub>-51Ba):**  $\eta$  3,8 mg (5%); p.f. 282-284 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,86 (dd, *J* 2,6; 4,9 Hz, 2H, H-1,1'); 3,03 (dd, *J* 4,9, 6,8 Hz, 2H, H-7a,7'a); 4,78 (dd, *J* 2,6; 6,8 Hz, 2H, H-1a,1'a); 6,96 (dd, *J* 0,9; 8,5 Hz, 2H, H-3,3'); 7,08 (ddd, *J* 0,9; 7,2; 8,0 Hz, 2H, H-5,5'); 7,50 (ddd, *J* 1,8; 7,2; 8,5 Hz, 2H, H-4,4'); 7,87 (dd, *J* 1,8; 8,0 Hz, 2H, H-6,6') ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  29,4 (C-1,1'); 35,8 (C-7a,7'a); 64,2 (C-1a,1'a); 117,9 (C-3,3'); 118,5 (C-6a,6'a); 122,8 (C-5,5'); 127,0 (C-6,6'); 136,3 (C-4,4'); 156,8 (C-2a,2'a); 185,7 (C-7,7'); 200,6 (C=O) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 347 ([M+H]<sup>+</sup>, 23); 369 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>: 369,0739; encontrado: 369,0732.

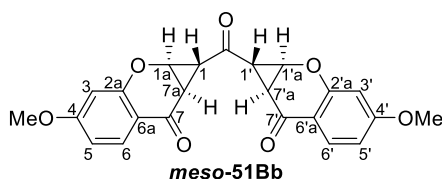
**(1*R*,1*a**S*,7*a**R*,1'*S*,1'*a**R*,7'*a**S*)-1,1'-Carbonilbis[1*a*,7*a*-di-hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona] (meso-51Ba):**  $\eta$  3,2 mg (4%); p.f. 282-284 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,85 (dd, *J* 2,7; 4,8 Hz, 2H, H-1,1'); 2,98 (dd, *J* 4,8; 6,8 Hz, 2H, H-7a,7'a); 4,83 (dd, *J* 2,7; 6,8 Hz, 2H, H-1a,1'a); 6,97 (dd, *J* 0,9; 8,5 Hz, 2H, H-3,3'); 7,08 (ddd, *J* 0,9; 7,2; 8,0 Hz, 2H, H-5,5'); 7,50 (ddd, *J* 1,8; 7,2; 8,5 Hz, 2H, H-4,4'); 7,87 (dd, *J* 1,8; 8,0 Hz, 2H, H-6,6') ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  29,3 (C-1,1'); 36,0 (C-7a,7'a); 63,9 (C-1a,1'a); 117,8 (C-3,3'); 118,6 (C-6a,6'a); 122,9 (C-5,5'); 127,1 (C-6,6'); 136,2 (C-4,4'); 156,8 (C-2a,2'a); 185,3 (C-7,7'); 200,6 (C=O) ppm. **EM-ESI *m/z* (%):** 347 ([M+H]<sup>+</sup>, 23); 369 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100). **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 347,0920; encontrado: 347,0912.

**(1*R*,1*a**S*,7*a**R*,1'*S*,1'*a**S*,7'*a**R*)-1,1'-Carbonilbis[4-metoxi-1*a*,7*a*-di-****hidrociclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona] (d<sub>1</sub>-51Bb):**  $\eta$  4,0 mg (6%); p.f. 282-284 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,80 (dd, *J* 2,6; 4,9 Hz, 2H, H-1,1'); 2,95 (dd, *J* 4,9; 6,8 Hz, 2H, H-7a,7'a); 3,82 (s, 6H, 4,4'-OCH<sub>3</sub>); 4,75 (dd, *J* 2,6; 6,8 Hz, 2H, H-1a,1'a); 6,38 (d, *J* 2,4 Hz, 2H, H-3,3'); 6,63 (dd, *J* 2,4; 8,9 Hz, 2H, H-5,5'); 7,81 (d, *J* 8,9 Hz, 2H, H-6,6') ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  30,0 (C-1,1'); 35,1 (C-7a,7'a); 55,8 (4,4'-OCH<sub>3</sub>); 64,6 (C-1a,1'a); 100,5 (C-3,3'); 111,5 (C-5,5'); 112,1 (C-6a,6'a); 128,7 (C-6,6'); 158,9 (C-2a,2'a); 166,2 (C-4,4'); 184,6 (C-7,7'); 201,0 (C=O) ppm. **EMAR-ESI *m/z*:** calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>+Na]<sup>+</sup>: 429,0950; encontrado: 429,0945.

**(1*R*,1*aS*,7*aR*,1'*S*,1'*aR*,7'*aS*)-1,1'-Carbonilbis[4-metoxi-1*a*,7*a*-di-hidro-ciclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona] (meso-51Bb):**  $\eta$  3,8 mg (5,5%); **p.f.** 275-277 °C.



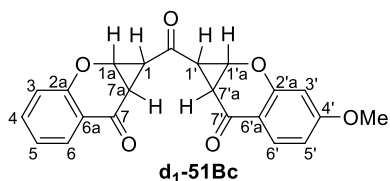
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,79 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 2H, H-1,1'); 2,91 (dd,  $J$  4,9; 6,8 Hz, 2H, H-7*a*,7'*a*); 3,82 (s, 6H, 4,4'- $\text{OCH}_3$ ); 4,80 (dd,  $J$  2,6; 6,8 Hz, 2H, H-1*a*,1'*a*); 6,38 (d,  $J$  2,4 Hz, 2H, H-3,3');

6,64 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 2H, H-5,5'); 7,81 (d,  $J$  8,9 Hz, 2H, H-6,6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,9 (C-1,1'); 35,3 (C-7*a*,7'*a*); 55,8 (4,4'- $\text{OCH}_3$ ); 64,3 (C-1*a*,1'*a*); 100,6 (C-3,3'); 111,3 (C-5,5'); 112,2 (C-6*a*,6'*a*); 128,8 (C-6,6'); 158,8 (C-2*a*,2'*a*); 166,1 (C-4,4'); 184,2 (C-7,7'); 200,8 (C=O) ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_7+\text{Na}]^+$ : 429,0950; encontrado: 429,0950.

#### 6.4.2. Procedimento geral para a síntese do dímero assimétrico 51Bc

A uma solução de 1-acetil-1*a*,7*a*-di-hidro-ciclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona (**22Ba**) (20 mg; 0,10 mmol) e 7-metoxi-3-bromocromona (**4Bb**) (28 mg; 0,11 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60% (1 gota). Deixou-se a mistura de reação em agitação, à temperatura ambiente. Após 18 h, esta foi adicionada a gelo (5 g) e água (15 mL) e o pH foi ajustado a 1 com ácido clorídrico diluído. Em seguida, filtrou-se o precipitado obtido, dissolveu-se em diclorometano e secou-se através de sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (9:1) como eluente. Dois produtos foram separados e identificados como dois diastereómeros de 4-metoxi-1-(7-oxo-1,1*a*,7,7*a*-tetra-hidro-ciclopropa[*b*]cromeno-1-carbonil)-1*a*,7*a*-di-hidro-ciclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona (**d<sub>1</sub>-51Bc** e **d<sub>2</sub>-51Bc**).

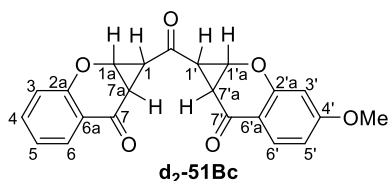
**4-Metoxi-1-(7-oxo-1,1*a*,7,7*a*-tetra-hidro-ciclopropa[*b*]cromeno-1-carbonil)-1*a*,7*a*-di-hidro-ciclopropa[*b*]cromen-7(1*H*)-ona (**d<sub>1</sub>-51Bc**):**  $\eta$  13,5 mg (36%); **p.f.** 234-235 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,81 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 1H, H-1); 2,85 (dd,  $J$  2,6; 4,9 Hz, 1H, H-1'); 2,96 (dd,  $J$  4,9; 6,9 Hz, 1H, H-7*a*); 3,02 (dd,  $J$  4,9; 6,9 Hz, 1H, H-7'*a*); 3,82 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4,76 (dd,  $J$  2,6; 6,9 Hz, 1H, H-1*a*); 4,77 (dd,  $J$  2,6; 6,9 Hz, 1H, H-1'*a*); 6,37 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,63 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 6,97 (dd,  $J$  0,9; 8,6 Hz, 1H, H-3'); 7,08 (ddd,  $J$  0,9; 7,3; 8,0 Hz, 1H, H-5');

7,50 (ddd,  $J$  1,8; 7,3; 8,6 Hz, 1H, H-4'); 7,81 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6); 7,88 (dd,  $J$  1,8; 8,0 Hz, 1H, H-6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,4 (C-1'); 30,1 (C-1); 35,2 (C-7a); 35,8 (C-7'a); 55,8 (4-OCH<sub>3</sub>); 64,2 e 64,6 (C-1a,1'a); 100,5 (C-3); 111,5 (C-5); 112,1 (C-6a); 117,9 (C-3'); 118,5 (C-6'a); 122,8 (C-5'); 127,0 (C-6'); 128,7 (C-6); 136,3 (C-4'); 156,9 (C-2'a); 158,9 (C-2a); 166,2 (C-4); 184,5 (C-7); 185,8 (C-7'); 200,7 (C=O) ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_6+\text{Na}]^+$ : 399,0845; encontrado: 399,0859.

**4-Metoxi-1-(7-oxo-1,1a,7,7a-tetra-hidrociclopropa[b]cromeno-1-carbonil)-1a,7a-di-hidrociclopropa[b]cromen-7(1H)-ona (d<sub>2</sub>-51Bc):**  $\eta$  13,7 mg (36%); p.f. 275-277 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,80 (dd,  $J$  2,7; 4,9 Hz, 1H, H-1); 2,85 (dd,  $J$  2,7; 4,8 Hz, 1H, H-1'); 2,91 (dd,  $J$  4,9; 6,8 Hz, 1H, H-7a); 2,98 (dd,  $J$  4,8; 6,8 Hz, 1H, H-7'a); 3,82 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 4,81 (dd,  $J$  2,7; 6,8 Hz, 1H, H-1a); 4,82 (dd,  $J$  2,7; 6,8 Hz, 1H, H-1'a); 6,38 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3); 6,63 (dd,  $J$  2,4; 8,9 Hz, 1H, H-5); 6,97 (dd,  $J$  0,9; 8,5 Hz, 1H, H-3'); 7,08 (ddd,  $J$  0,9; 7,3; 8,0 Hz, 1H, H-5'); 7,50 (ddd,  $J$  1,7; 7,3; 8,5 Hz, 1H, H-4'); 7,80 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-6); 7,87 (dd,  $J$  1,7; 8,0 Hz, 1H, H-6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,3 (C-1'); 29,9 (C-1); 35,3 (C-7a); 35,9 (C-7'a); 55,8 (4-OCH<sub>3</sub>); 63,9 e 64,3 (C-1a,1'a); 100,6 (C-3); 111,3 (C-5); 112,1 (C-6a); 117,8 (C-3'); 118,6 (C-6'a); 122,8 (C-5'); 127,1 (C-6'); 128,8 (C-6); 136,2 (C-4'); 156,8 (C-2'a); 158,8 (C-2a); 166,1 (C-4); 184,1 (C-7); 185,3 (C-7'); 200,7 (C=O) ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_6+\text{H}]^+$ : 377,1025; encontrado: 377,1029.

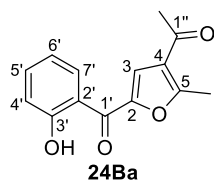
## 6.5. SÍNTESE DE COMPOSTOS FURÂNICOS POLISSUBSTITUÍDOS<sup>‡</sup>

A uma solução de 3-bromocromona **4B** (1,0 mmol) em THF (40 mL) adicionou-se o composto 1,3-dicarbonilo<sup>§</sup> **23B** adequado (1,1 mmol) e em seguida DBU (75  $\mu\text{L}$ ; 0,50 mmol). A mistura de reação foi mantida em agitação, a refluxo, durante 48 h. Após este período, evaporou-se o solvente à securo e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano como eluente.

<sup>‡</sup> A numeração dos compostos furânicos polissubstituídos não está de acordo com a nomenclatura IUPAC recomendada. No entanto, optou-se por esta numeração para facilitar a discussão de RMN.

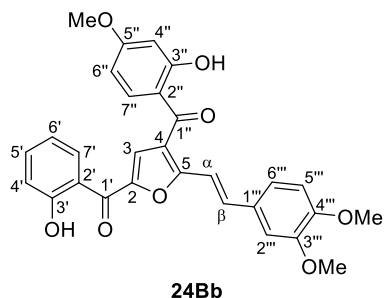
<sup>§</sup> Os compostos 1,3-dicarbonilo **23Bb-h** não foram sintetizados neste trabalho, por conseguinte a sua síntese e caracterização estrutural não serão aqui apresentadas, podendo ser consultadas na bibliografia recomendada.<sup>9,96,97</sup>

**(4-Acetil-5-metilfuran-2-il)(2-hidroxifenil)metanona (24Ba):**  $\eta$  171 mg (70%); p.f. 99-100 °C (Lit.<sup>98</sup> 98-100 °C).



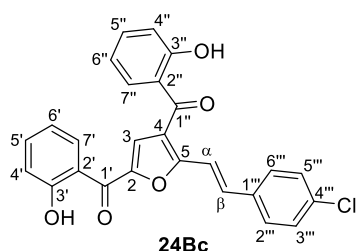
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,50 (s, 1H, 1''-CH<sub>3</sub>); 2,77 (s, 1H, 5-CH<sub>3</sub>); 6,99 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-6''); 7,06 (dd,  $J$  1,1; 8,5 Hz, 1H, H-4''); 7,54 (ddd,  $J$  1,6; 7,3; 8,5 Hz, 1H, H-5''); 7,58 (s, 1H, H-3); 8,19 (dd,  $J$  1,6; 8,2 Hz, 1H, H-7''); 11,94 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  15,1 (5-CH<sub>3</sub>); 29,1 (1''-CH<sub>3</sub>); 118,5 (C-2''); 118,6 (C-4''); 119,2 (C-6''); 121,1 (C-3); 123,4 (C-4); 131,1 (C-7''); 136,4 (C-5''); 149,2 (C-2); 163,2 (C-5); 163,3 (C-3''); 184,4 (C-1''); 193,2 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 245,0808; encontrado: 245,0821. **DRX:** o composto **24Ba** cristaliza no grupo espacial  $P2_1/n$  monoclinico centrossimétrico.

**(E)-[5-(3,4-Dimetoxiestiril)-4-(2-hidroxi-4-metoxibenzoil)furan-2-il](2-hidroxifenil)metanona (24Bb):**  $\eta$  240 mg (48%); p.f. 134-135 °C.



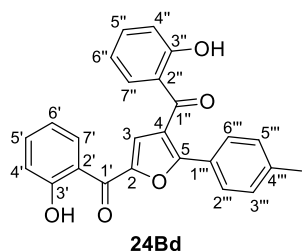
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,89 (s, 3H, 5''-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 3'''-OCH<sub>3</sub>); 6,49 (dd,  $J$  2,5; 9,0 Hz, 1H, H-6''); 6,54 (d,  $J$  2,5 Hz, 1H, H-4''); 6,89 (d,  $J$  8,4 Hz, 1H, H-5'''); 7,02 (ddd,  $J$  1,0; 7,2; 8,2 Hz, 1H, H-6''); 7,08 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2'''); 7,10 (dd,  $J$  1,0; 8,4 Hz, 1H, H-4''); 7,16 (dd,  $J$  1,9; 8,4 Hz, 1H, H-6'''); 7,22 (d,  $J$  16,5 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,56 (ddd,  $J$  1,6; 7,2; 8,4 Hz, 1H, H-5''); 7,57 (d,  $J$  16,5 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,59 (s, 1H, H-3); 7,64 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-7''); 8,22 (dd,  $J$  1,6; 8,2 Hz, 1H, H-7''); 11,95 (s, 1H, 3'-OH); 12,59 (s, 1H, 3''-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,77 (5''-OCH<sub>3</sub>); 56,00 e 56,02 (3''', 4'''-OCH<sub>3</sub>); 101,3 (C-4''); 108,0 (C-6''); 109,3 (C-2''); 111,2 (C-5''); 112,1 (C- $\alpha$ ); 114,0 (C-2''); 118,7 (C-4''); 118,8 (C-2''); 119,3 (C-6''); 121,9 (C-4); 122,0 (C-6'''); 123,0 (C-3); 128,6 (C-1'''); 131,0 (C-7''); 133,7 (C-7''); 136,4 (C-5''); 136,6 (C- $\beta$ ); 148,9 (C-2); 149,3 (C-3'''); 150,8 (C-4'''); 159,6 (C-5); 163,3 (C-3''); 166,2 (C-3''); 166,6 (C-5''); 184,3 (C-1''); 191,9 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_8+\text{Na}]^+$ : 523,1363; encontrado: 523,1344.

**(E)-[5-(4-Cloroestiril)furan-2,4-di-il]bis[(2-hidroxifenil)metanona] (24Bc):**  $\eta$  249 mg (56%); p.f. 193-194 °C.



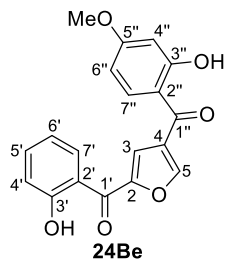
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,96 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 8,1 Hz, 1H, H-6''); 7,03 (ddd,  $J$  1,1; 7,2; 8,2 Hz, 1H, H-6'); 7,10 e 7,11 (2dd,  $J$  1,1; 8,6 Hz, 2H, H-4',4''); 7,37 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,38 (d,  $J$  8,6 Hz, 2H, H-3'',5''); 7,51 (d,  $J$  8,6 Hz, 2H, H-2'',6''); 7,58 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,54-7,60 (m, 2H, H-5',5''); 7,61 (s, 1H, H-3); 7,72 (dd,  $J$  1,6; 8,1 Hz, 1H, H-7''); 8,21 (dd,  $J$  1,5; 8,2 Hz, 1H, H-7'); 11,86 (s, 1H, 3''-OH); 11,90 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  114,5 (C- $\alpha$ ); 118,7 (C-2'); 118,8 (C-4',4''); 119,3 (C-6''); 119,4 (C-6'); 119,9 (C-2''); 122,5 (C-4); 122,7 (C-3); 128,8 (C-2'',6''); 129,3 (C-3'',5''); 131,0 (C-7'); 131,9 (C-7''); 133,9 (C-1'''); 135,5 (C- $\beta$ ); 135,6 (C-4'''); 136,6 (C-5'); 137,0 (C-5''); 149,3 (C-2); 159,2 (C-5); 163,0 (C-3''); 163,4 (C-3'); 184,4 (C-1'); 193,5 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{Cl}+\text{H}]^+$ : 445,0837; encontrado: 445,0833.

**[5-(4-Metilfenil)furan-2,4-di-il]bis[(2-hidroxifenil)metanona] (24Bd):**  $\eta$  143 mg (36%); p.f. 153-154 °C.



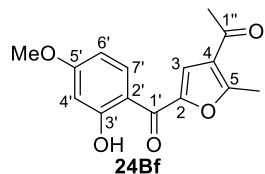
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,39 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>); 6,82 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-6''); 7,00 (ddd,  $J$  1,1; 7,2; 8,2 Hz, 1H, H-6'); 7,07 e 7,08 (2dd,  $J$  1,1; 8,4 Hz, 2H, H-4',4''); 7,23 (d,  $J$  8,1 Hz, 2H, H-3'',5''); 7,58 (s, 1H, H-3); 7,49-7,60 (m, 3H, H-5',5'',7''); 7,67 (d,  $J$  8,1 Hz, 2H, H-2'',6''); 8,30 (dd,  $J$  1,6; 8,2 Hz, 1H, H-7'); 11,98 (s, 1H, 3'-OH); 12,03 (s, 1H, 3''-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,6 (4'''-CH<sub>3</sub>); 118,66 (C-2'); 118,6 e 118,7 (C-4',4''); 119,29 e 119,31 (C-6',6''); 119,6 (C-2''); 121,1 (C-4); 123,3 (C-3); 125,3 (C-1'''); 127,7 (C-2'',6''); 129,7 (C-3'',5''); 131,1 (C-7'); 132,8 (C-7''); 136,5 (C-5'); 137,4 (C-5''); 141,3 (C-4'''); 149,6 (C-2); 158,3 (C-5); 163,3 (C-3'); 163,5 (C-3''); 184,3 (C-1'); 195,8 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 399,1227; encontrado: 399,1238.

**[4-(2-Hidroxi-4-metoxibenzoil)furan-2-il](2-hidroxifenil)metanona (24Be):**  $\eta$  203 mg (60%); p.f. 154-155 °C.



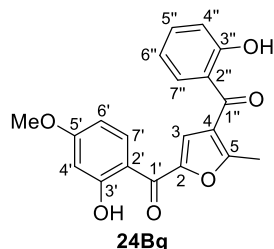
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,89 (s, 3H, 5''-OCH<sub>3</sub>); 6,48-6,57 (m, 2H, H-4'',6''); 7,00 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-6'); 7,08 (dd,  $J$  1,1; 8,6 Hz, 1H, H-4'); 7,56 (ddd,  $J$  1,6; 7,3; 8,6 Hz, 1H, H-5'); 7,71 (d,  $J$  0,8 Hz, 1H, H-3); 7,73 (dd,  $J$  2,3; 7,1 Hz, 1H, H-7''); 8,20 (d,  $J$  0,8 Hz, 1H, H-5); 8,23 (dd,  $J$  1,6; 8,2 Hz, 1H, H-7'); 11,88 (s, 1H, 3'-OH); 12,46 (s, 1H, 3''-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (5''-OCH<sub>3</sub>); 101,3 (C-4''); 108,3 (C-6''); 113,6 (C-2''); 118,4 (C-2'); 118,7 (C-4'); 119,4 (C-6'); 120,1 (C-3); 127,3 (C-4); 131,3 (C-7'); 132,9 (C-7''); 136,8 (C-5'); 149,0 (C-5); 152,0 (C-2); 163,5 (C-3'); 166,2 (C-3''); 166,8 (C-5''); 184,8 (C-1'); 190,1 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>: 361,0683; encontrado: 361,0704.

**(4-Acetil-5-metilfuran-2-il)(2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona (24Bf):**  $\eta$  208 mg (76%); p.f. 109-110 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,50 (s, 3H, 1''-CH<sub>3</sub>); 2,76 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 5'-OCH<sub>3</sub>); 6,50 (d,  $J$  2,5 Hz, 1H, H-4'); 6,53 (dd,  $J$  2,5; 8,9 Hz, 1H, H-6'); 7,54 (s, 1H, H-3); 8,18 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-7'); 12,75 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  15,0 (5-CH<sub>3</sub>); 29,2 (1''-CH<sub>3</sub>); 55,7 (5'-OCH<sub>3</sub>); 101,1 (C-4'); 108,2 (C-6'); 112,3 (C-2'); 120,0 (C-3); 123,2 (C-4); 132,8 (C-7'); 149,6 (C-2); 162,5 (C-5); 166,3 (C-5'); 166,9 (C-3'); 182,8 (C-1'); 193,4 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 275,0914; encontrado: 275,0935.

**[4-(2-Hidroxibenzoil)-5-metilfuran-2-il](2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona (24Bg):**  $\eta$  183 mg (52%); p.f. 124-125 °C.



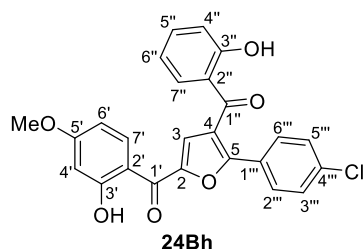
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,70 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 5'-OCH<sub>3</sub>); 6,51 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-4'); 6,53 (dd,  $J$  2,4; 8,6 Hz, 1H, H-6'); 6,94 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 8,1 Hz, 1H, H-6''); 7,08 (dd,  $J$  1,1; 8,2 Hz, 1H, H-4''); 7,52 (s, 1H, H-3); 7,54 (ddd,  $J$  1,6; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-5''); 7,70 (dd,  $J$  1,6; 8,1 Hz, 1H, H-7''); 8,19 (dd,  $J$  0,6; 8,6 Hz, 1H, H-7'); 11,90 (s, 1H, 3''-OH); 12,74 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,5 (5-CH<sub>3</sub>); 55,7 (5'-OCH<sub>3</sub>); 101,2 (C-4'); 108,3 (C-6'); 112,3 (C-2'); 118,7 (C-4''); 119,2 (C-6''); 119,8 (C-2''); 120,9 (C-3); 122,1 (C-4); 131,9 (C-7''); 132,9 (C-7'); 136,7 (C-5''); 149,7 (C-2); 162,2 (C-5); 162,9 (C-3''); 166,4



(C-5'); 166,9 (C-3'); 182,8 (C-1'); 194,2 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{20}H_{16}O_6+Na]^+$ : 375,0839; encontrado: 375,0876.

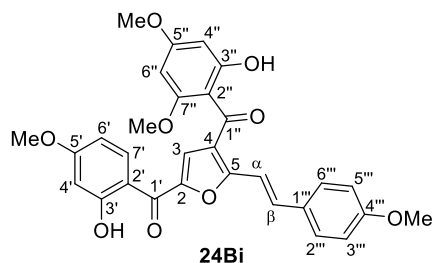
**[5-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxibenzoil)furan-2-il](2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona**

**(24Bh):**  $\eta$  171 mg (38%); p.f. 172-173 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,89 (s, 3H, 5'-OCH<sub>3</sub>); 6,53 (d,  $J$  2,5 Hz, 1H, H-4'); 6,56 (dd,  $J$  2,5; 8,9 Hz, 1H, H-6'); 6,84 (ddd,  $J$  1,0; 7,3; 8,3 Hz, 1H, H-6''); 7,08 (dd,  $J$  1,0; 8,4 Hz, 1H, H-4''); 7,40 (d,  $J$  8,8 Hz, 2H, H-3''',5'''); 7,53 (s, 1H, H-3); 7,50-7,59 (m, 2H, H-5'',7''); 7,73 (d,  $J$  8,8 Hz, 2H, H-2'',6'''); 8,23 (d,  $J$  8,9 Hz, 1H, H-7'); 11,92 (s, 1H, 3''-OH); 12,73 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,7 (5'-OCH<sub>3</sub>); 101,3 (C-4'); 108,5 (C-6'); 112,4 (C-2'); 118,7 (C-4''); 119,4 (C-6''); 119,5 (C-2''); 121,8 (C-4); 122,1 (C-3); 126,7 (C-1'''); 128,9 (C-2''',6'''); 129,3 (C-3''',5'''); 132,6 (C-7''); 132,7 (C-7'); 136,7 (C-4'''); 137,5 (C-5''); 150,3 (C-2); 156,2 (C-5); 163,3 (C-3''); 166,6 (C-5'); 167,1 (C-3'); 182,6 (C-1'); 195,5 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{25}H_{17}O_6Cl+Na]^+$ : 471,0606; encontrado: 471,0594.

**(E)-[4-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxibenzoil)-5-(4-metoxiestiril)furan-2-il](2-hidroxi-4-metoxifenil)metanona (24Bi):**  $\eta$  159 mg (30%); p.f. 113-115 °C.

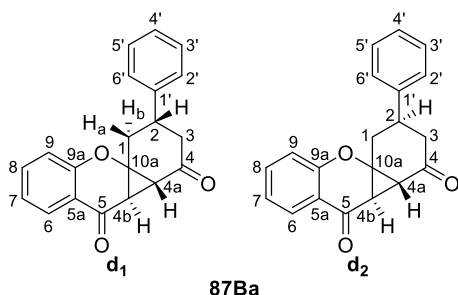


**RMN de  $^1H$  (500,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,66 (s, 3H, 7''-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 5''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 5'-OCH<sub>3</sub>); 5,97 (d,  $J$  2,3 Hz, 1H, H-6''); 6,18 (d,  $J$  2,3 Hz, 1H, H-4''); 6,52 (d,  $J$  2,5 Hz, 1H, H-4'); 6,55 (dd,  $J$  2,5; 9,0 Hz, 1H, H-6'); 6,92 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-3''',5'''); 7,24 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,35 (s, 1H, H-3); 7,51 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-2''',6'''); 7,52 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 8,20 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-7'); 12,28 (s, 1H, 3''-OH); 12,80 (s, 1H, 3'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (125,77 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,4; 55,5; 55,68 e 55,75 (5',5'',7'',4'''-OCH<sub>3</sub>); 91,4 (C-6''); 93,8 (C-4''); 101,2 (C-4'); 106,7 (C-2''); 108,1 (C-6'); 112,6 (C- $\alpha$ ); 112,7 (C-2'); 114,4 (C-3''',5'''); 122,7 (C-3); 125,5 (C-4); 128,5 (C-1'''); 129,0 (C-2''',6'''); 132,8 (C-7''); 135,3 (C- $\beta$ ); 148,5 (C-2); 158,6 (C-5); 160,8 (C-4'''); 161,4 (C-7''); 166,0 (C-3''); 166,2 (C-5'); 166,7 (C-3',5''); 182,9 (C-1'); 190,6 (C-1'') ppm. **EMAR-ESI  $m/z$** : calculado para  $[C_{30}H_{26}O_9+Na]^+$ : 553,1469; encontrado: 553,1481.

## 6.6. SÍNTESE DE BENZO[1,3]CICLOPROPA[1,2-*b*]CROMENO-4,5-DIONAS

A uma solução da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona **8B** apropriada (0,066 mmol) em acetona (1 mL) adicionou-se pirrolidina (8,3  $\mu$ L; 0,099 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C sob irradiação com micro-ondas (aparelho monomodo, fixando a temperatura e com potência variável) num vaso fechado durante 20 min. Em seguida, evaporou-se o solvente à securo e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente. As benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-dionas **87B** foram obtidas como misturas inseparáveis de dois diastereómeros: **87Ba** (13,9 mg; 69%), **87Bb** (15,7 mg; 71%) e **87Bc** (11,4 mg; 51%).

**rel-(2*S*,4*aR*,4*bR*)- e rel-(2*R*,4*aR*,4*bR*)-2-Fenil-2,3,4*a*,4*b*-tetra-hidro-1*H*-benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona (87Ba):**

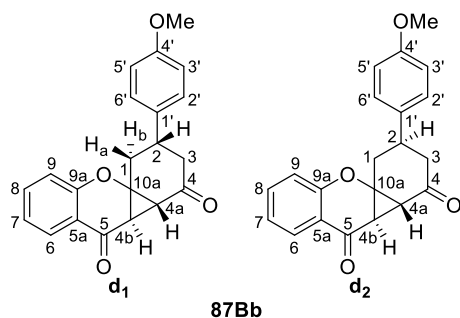


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):** zona alifática:

**d<sub>1</sub>:**  $\delta$  2,46-2,58 (m, 3H, H<sub>b</sub>-1 e H-3); 2,53 (d, *J* 4,9 Hz, 1H, H-4*a*); 2,83 (d, *J* 4,9 Hz, 1H, H-4*b*); 2,91 (ddd, *J* 1,7; 6,2; 15,1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1); 3,41-3,48 (m, 1H, H-2) ppm; **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  2,41-2,47 (m, 1H, H-3); 2,59 (d, *J* 4,6 Hz, 1H, H-4*a*); 2,69-2,77 (m, 3H, H-1,3);

2,97-3,04 (m, 1H, H-2); 3,10 (d, *J* 4,6 Hz, 1H, H-4*b*) ppm; zona aromática: **d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  6,98-7,00 (m, 2H, H-9); 7,07-7,14 (m, 2H, H-7); 7,22-7,27 (m, 4H, H-2',6'); 7,28-7,32 (m, 2H, H-4'); 7,36-7,40 (m, 4H, H-3',5'); 7,51-7,55 (m, 2H, H-8); 7,88 e 7,89 (2dd, *J* 1,7; 7,9 Hz, 2H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  31,5 (C-4*a* de d<sub>2</sub>); 31,8 (C-4*a* de d<sub>1</sub>); 33,9 (C-1 de d<sub>2</sub>); 34,1 (C-4*b* de d<sub>2</sub>); 34,5 (C-2 de d<sub>2</sub>); 38,6 (C-1 de d<sub>1</sub>); 40,9 (C-2 de d<sub>1</sub>); 41,6 (C-4*b* de d<sub>1</sub>); 42,8 (C-3 de d<sub>1</sub>); 44,6 (C-3 de d<sub>2</sub>); 67,7 (C-10*a* de d<sub>2</sub>); 70,0 (C-10*a* de d<sub>1</sub>); 117,8 (C-5*a* de d<sub>1</sub>); 117,87 e 117,88 (C-9); 118,4 (C-5*a* de d<sub>2</sub>); 122,69 e 122,73 (C-7); 126,6 e 126,7 (C-2',6'); 127,1 e 127,3 (C-6); 127,48 e 127,52 (C-4'); 129,07 e 129,11 (C-3',5'); 136,3 e 136,4 (C-8); 141,6 e 141,9 (C-1'); 156,3 e 156,4 (C-9*a*); 185,9 e 186,3 (C-5); 201,8 (C-4 de d<sub>2</sub>); 203,0 (C-4 de d<sub>1</sub>) ppm. **EM-EI *m/z* (%):** 305 ([M<sup>++</sup>+H]<sup>+</sup>, 14), 304 (M<sup>+</sup>, 100), 276 (32), 275 (11), 261 (28), 247 (21), 200 (20), 199 (17), 187 (26), 186 (73), 185 (14), 172 (75), 171 (54), 159 (41), 158 (39), 144 (49), 121 (35). **EMAR-EI *m/z*:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 304,1099; encontrado: 304,1101.

**rel-(2*S*,4*aR*,4*bR*)- e rel-(2*R*,4*aR*,4*bR*)-2-(4-Metoxifenil)-2,3,4*a*,4*b*-tetra-hidro-1*H*-benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona (87Bb):**

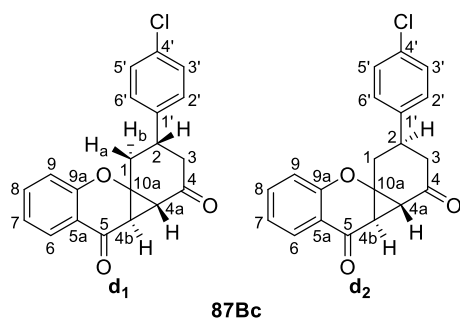


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):** zona alifática:

**d<sub>1</sub>:**  $\delta$  2,39-2,55 (m, 3H, H<sub>b</sub>-1 e H-3); 2,52 (d,  $J$  4,8 Hz, 1H, H-4a); 2,81 (d,  $J$  4,8 Hz, 1H, H-4b); 2,89 (ddd,  $J$  1,8; 6,1; 15,1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1); 3,36-3,43 (m, 1H, H-2) ppm; **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  2,34-2,44 (m, 1H, H-3); 2,58 (d,  $J$  4,6 Hz, 1H, H-4a); 2,66-2,77 (m, 3H, H-1,3); 2,92-2,99 (m, 1H, H-2); 3,08 (d,  $J$  4,6 Hz, 1H, H-

4b) ppm; **d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>:** 3,81 e 3,82 (2s, 6H, 4'-OCH<sub>3</sub>) ppm; zona aromática: **d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  6,90 e 6,91 (2d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-3',5'); 6,988 e 6,994 (2dd,  $J$  0,7; 8,4 Hz, 2H, H-9); 7,09-7,13 (m, 2H, H-7); 7,14 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-2',6' de d<sub>1</sub>); 7,17 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-2',6' de d<sub>2</sub>); 7,51-7,55 (m, 2H, H-8); 7,88 e 7,89 (2dd,  $J$  1,7; 7,9 Hz, 2H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  31,5 (C-4a de d<sub>2</sub>); 31,8 (C-4a de d<sub>1</sub>); 33,8 (C-2 de d<sub>2</sub>); 34,1 (C-4b de d<sub>2</sub>); 34,2 (C-1 de d<sub>2</sub>); 38,8 (C-1 de d<sub>1</sub>); 40,2 (C-2 de d<sub>1</sub>); 41,6 (C-4b de d<sub>1</sub>); 43,1 (C-3 de d<sub>1</sub>); 44,9 (C-3 de d<sub>2</sub>); 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 67,8 (C-10a de d<sub>2</sub>); 70,0 (C-10a de d<sub>1</sub>); 114,37 e 114,42 (C-3',5'); 117,8 (C-5a de d<sub>1</sub>); 117,85 e 117,86 (C-9); 118,4 (C-5a de d<sub>2</sub>); 122,68 e 122,72 (C-7); 127,1 e 127,3 (C-6); 127,6 e 127,7 (C-2',6'); 133,7 e 134,0 (C-1'); 136,27 e 136,34 (C-8); 156,3 e 156,4 (C-9a); 158,81 e 158,84 (C-4'); 185,9 e 186,3 (C-5); 202,0 (C-4 de d<sub>2</sub>); 203,1 (C-4 de d<sub>1</sub>) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 334 (M<sup>+</sup>, 15), 172 (20), 171 (17), 159 (14), 148 (19), 134 (100), 121 (29), 119 (33). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 334,1205; encontrado: 334,1201.

**rel-(2*S*,4*aR*,4*bR*)- e rel-(2*R*,4*aR*,4*bR*)-2-(4-Clorofenil)-2,3,4*a*,4*b*-tetra-hidro-1*H*-benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona (87Bc):**



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):** zona alifática:

**d<sub>1</sub>:**  $\delta$  2,42-2,54 (m, 3H, H<sub>b</sub>-1 e H-3); 2,53 (d,  $J$  4,7 Hz, 1H, H-4a); 2,81 (d,  $J$  4,7 Hz, 1H, H-4b); 2,89 (ddd,  $J$  1,6; 6,0; 15,1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1); 3,38-3,46 (m, 1H, H-2) ppm; **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  2,33-2,42 (m, 1H, H-3); 2,59 (d,  $J$  4,6 Hz, 1H, H-4a); 2,65-2,78 (m, 3H, H-1,3); 2,96-3,03 (m, 1H, H-2); 3,07 (d,  $J$  4,6 Hz, 1H, H-

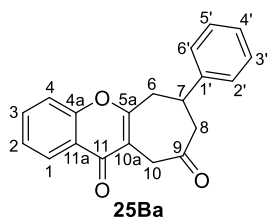
4b) ppm; zona aromática: **d<sub>1</sub>** e **d<sub>2</sub>:**  $\delta$  6,986 e 6,992 (2dd,  $J$  0,9; 8,4 Hz, 2H, H-9); 7,09-7,13 (m, 2H, H-7); 7,16 (d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-2',6' de d<sub>1</sub>); 7,19 (d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-2',6' de d<sub>2</sub>); 7,35 e 7,36 (2d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-3',5'); 7,52-7,56 (m, 2H, H-8); 7,88 e 7,89 (2dd,  $J$  1,7; 7,9 Hz, 2H, H-6) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  31,5 (C-4a de d<sub>2</sub>); 31,7

(C-4a de  $d_1$ ); 33,9 (C-1 de  $d_2$ ); 34,03 e 34,05 (C-2,4b de  $d_2$ ); 38,6 (C-1 de  $d_1$ ); 40,4 (C-2 de  $d_1$ ); 41,5 (C-4b de  $d_1$ ); 42,7 (C-3 de  $d_1$ ); 44,4 (C-3 de  $d_2$ ); 67,6 (C-10a de  $d_2$ ); 69,8 (C-10a de  $d_1$ ); 117,8 (C-5a de  $d_1$ ); 117,85 e 117,86 (C-9); 118,3 (C-5a de  $d_2$ ); 122,77 e 122,80 (C-7); 127,1 e 127,3 (C-6); 128,0 e 128,1 (C-2',6'); 129,23 e 129,26 (C-3',5'); 133,26 e 133,29 (C-4'); 136,3 e 136,4 (C-8); 140,0 e 140,4 (C-1'); 156,2 e 156,3 (C-9a); 185,7 (C-5 de  $d_1$ ); 186,1 (C-5 de  $d_2$ ); 201,4 (C-4 de  $d_2$ ); 202,5 (C-4 de  $d_1$ ) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%)**: 340 ( $M^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 18), 338 ( $M^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 70), 310 (20), 295 (15), 280 (23), 278 (23), 200 (14), 199 (27), 194 (17), 192 (55), 187 (63), 186 (100), 185 (13), 173 (15), 172 (73), 171 (67), 160 (13), 159 (80), 158 (38), 157 (13), 145 (13), 144 (90), 140 (27), 139 (15), 138 (75), 137 (12), 131 (27), 125 (14), 121 (79), 120 (18), 115 (30), 103 (38), 102 (24), 92 (34), 76 (20), 64 (12), 63 (11). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ : 338,0710; encontrado: 338,0712. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ : 340,0680; encontrado: 340,0689.

## 6.7. SÍNTESE DE CICLO-HEPTA[*b*]CROMENO-9,11-DIONAS E BENZOFURAN-4(5*H*)-ONAS

A benzo[1,3]ciclopropa[1,2-*b*]cromeno-4,5-diona **87B** apropriada (0,045 mmol) foi refluxada em ácido acético glacial (1 mL) com uma gota de ácido sulfúrico durante 2 h. Após este período, a mistura de reação foi adicionada a gelo (2 g) e água (10 mL). Em seguida, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL) e a fase orgânica foi lavada com água. Passou-se por sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à securo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (9:1) como eluente, isolando-se duas frações. Os produtos com valor de  $R_f$  superior foram identificados como as ciclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-dionas **25Ba-c** e os produtos com valor de  $R_f$  inferior como as benzofuran-4(5*H*)-onas **88Ba-c**.

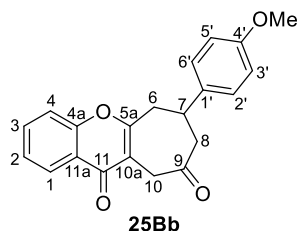
**7-Fenil-6,7,8,10-tetra-hidrociclo-hepta[*b*]cromeno-9,11-diona (25Ba):**  $\eta$  8,4 mg (61%); p.f. 134-136 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,88-3,00 (m, 2H, H-8); 3,15-3,25 (m, 2H, H-6); 3,63-3,72 (m, 1H, H-7); 3,85 e 3,93 (ABq,  $J_{AB}$  17,3 Hz, 2H, H-10); 7,26-7,36 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,36-7,45 (m, 2H, H-2,4); 7,67 (dt,  $J$  1,6; 7,8 Hz, 1H, H-3); 8,25 (dd,  $J$  1,6; 7,9 Hz, 1H, H-1) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  38,0

(C-10); 39,4 (C-6); 41,1 (C-7); 49,1 (C-8); 115,4 (C-10a); 117,8 (C-4); 122,6 (C-11a); 125,3 (C-2); 126,2 (C-1); 126,5 (C-2',6'); 127,4 (C-4'); 129,1 (C-3',5'); 133,7 (C-3); 143,3 (C-1'); 155,9 (C-4a); 164,1 (C-5a); 176,2 (C-11); 207,2 (C-9) ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%)**: 305 ( $[M+H]^+$ , 4); 327 ( $[M+Na]^+$ , 100); 631 ( $[2M+Na]^+$ , 16). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{20}H_{16}O_3$ : 304,1099; encontrado: 304,1105.

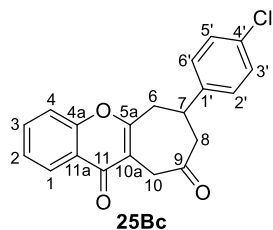
**7-(4-Metoxifenil)-6,7,8,10-tetra-hidro-ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-diona (25Bb):**  $\eta$  8,3 mg (55%); p.f. 126-128 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,82-2,98 (m, 2H, H-8); 3,10-3,23 (m, 2H, H-6); 3,56-3,68 (m, 1H, H-7); 3,80 (s, 3H, 4'- $OCH_3$ ); 3,82 e 3,91 (ABq,  $J_{AB}$  17,3 Hz, 2H, H-10); 6,88 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-3',5'); 7,18 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-2',6'); 7,39-7,45 (m, 2H, H-2,4); 7,64-7,69 (m, 1H, H-3); 8,22-8,26 (m, 1H, H-1) ppm.

**RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  38,0 (C-10); 39,6 (C-6); 40,4 (C-7); 49,2 (C-8); 55,3 (4'- $OCH_3$ ); 114,3 (C-3',5'); 115,4 (C-10a); 117,9 (C-4); 122,7 (C-11a); 125,3 (C-2); 126,2 (C-1); 127,6 (C-2',6'); 133,7 (C-3); 135,4 (C-1'); 155,9 (C-4a); 158,8 (C-4'); 164,1 (C-5a); 176,2 (C-11); 207,4 (C-9) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%)**: 334 ( $M^+$ , 26), 333 (12), 200 (40), 185 (12), 173 (10), 172 (92), 171 (12), 161 (100), 134 (42), 121 (31), 120 (23), 119 (28), 92 (24), 91 (15). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{21}H_{18}O_4$ : 334,1205; encontrado: 334,1204.

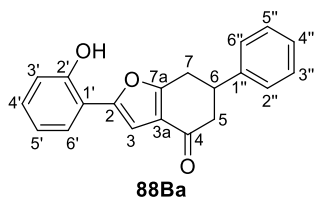
**7-(4-Clorofenil)-6,7,8,10-tetra-hidro-ciclo-hepta[b]cromeno-9,11-diona (25Bc):**  $\eta$  11,1 mg (73%).



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  2,84-2,96 (m, 2H, H-8); 3,09-3,23 (m, 2H, H-6); 3,61-3,71 (m, 1H, H-7); 3,83 e 3,91 (ABq,  $J_{AB}$  17,6 Hz, 2H, H-10); 7,20 (d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-2',6'); 7,32 (d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-3',5'); 7,39-7,46 (m, 2H, H-2,4); 7,68 (ddd,  $J$  1,6; 7,2; 8,3 Hz, 1H, H-3); 8,24 (dd,  $J$  1,6; 7,9 Hz, 1H, H-1) ppm. **RMN de**

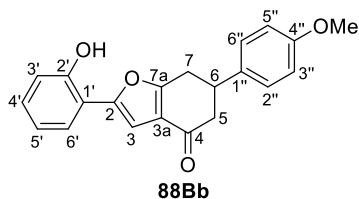
**$^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  38,1 (C-10); 39,2 (C-6); 40,6 (C-7); 48,6 (C-8); 115,5 (C-10a); 117,8 (C-4); 122,6 (C-11a); 125,4 (C-2); 126,2 (C-1); 128,0 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 133,2 (C-4'); 133,8 (C-3); 141,7 (C-1'); 155,9 (C-4a); 163,6 (C-5a); 176,1 (C-11); 206,9 (C-9) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%)**: 340 ( $M^+$ ,  $^{37}Cl$ , 6), 338 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 21), 310 (12), 295 (10), 200 (37), 185 (17), 173 (12), 172 (100), 171 (10), 165 (14), 144 (11), 138 (18), 121 (16), 120 (27), 115 (12), 103 (15). **EMAR-EI  $m/z$** : calculado para  $C_{20}H_{15}O_3^{35}Cl$ : 338,0710; encontrado: 338,0716. Calculado para  $C_{20}H_{15}O_3^{37}Cl$ : 340,0680; encontrado: 340,0688.

**6-Fenil-2-(2-hidroxifenil)-6,7-di-hidrobenzofuran-4(5H)-ona (88Ba):**  $\eta$  2,7 mg (20%); p.f. 269-272 °C.



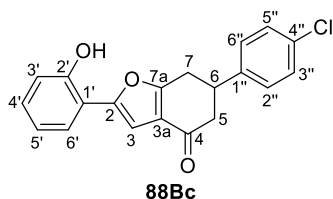
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  2,57 (dd,  $J$  3,9; 16,2 Hz, 1H, H-5); 2,91 (dd,  $J$  12,4; 16,2 Hz, 1H, H-5); 3,25 (d,  $J$  8,0 Hz, 2H, H-7); 3,62-3,68 (m, 1H, H-6); 6,90 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 7,8 Hz, 1H, H-5'); 6,98 (dd,  $J$  1,1; 8,2 Hz, 1H, H-3'); 7,08 (s, 1H, H-3); 7,18 (ddd,  $J$  1,7; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-4'); 7,27 (tt,  $J$  1,3; 7,3 Hz, H-4''); 7,34-7,38 (m, 2H, H-3'',5''); 7,42-7,44 (m, 2H, H-2'',6''); 7,68 (dd,  $J$  1,7; 7,8 Hz, 1H, H-6'); 10,37 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  30,3 (C-7); 40,3 (C-6); 44,5 (C-5); 104,5 (C-3); 116,1 (C-3'); 116,2 (C-1'); 119,3 (C-5'); 122,1 (C-3a); 125,2 (C-6'); 126,8 (C-4''); 127,1 (C-2'',6''); 128,6 (C-3'',5''); 128,9 (C-4'); 143,1 (C-1''); 150,9 (C-2); 153,8 (C-2'); 165,3 (C-7a); 192,6 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 305 ( $[\text{M}^{++}\text{H}]^+$ , 10), 304 ( $\text{M}^+$ , 64), 200 (87), 173 (12), 172 (100), 171 (33), 121 (76). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 304,1099; encontrado: 304,1096.

**2-(2-Hidroxifenil)-6-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidrobenzofuran-4(5H)-ona (88Bb):**  $\eta$  2,6 mg (17%).



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  2,52-2,56 (m, 1H, H-5); 2,87 (dd,  $J$  12,3; 16,2 Hz, 1H, H-5); 3,16-3,23 (m, 2H, H-7); 3,56-3,62 (m, 1H, H-6); 3,75 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,90 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 7,8 Hz, 1H, H-5'); 6,92 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-3'',5''); 6,98 (dd,  $J$  1,1; 8,2 Hz, 1H, H-3'); 7,08 (s, 1H, H-3); 7,17 (ddd,  $J$  1,7; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-4'); 7,34 (d,  $J$  8,7 Hz, 2H, H-2'',6''); 7,68 (dd,  $J$  1,7; 7,8 Hz, 1H, H-6'); 10,37 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  30,6 (C-7); sobreposto com o sinal de solvente (C-6); 44,8 (C-5); 55,1 (4''-OCH<sub>3</sub>); 104,5 (C-3); 113,9 (C-3'',5''); 116,1 (C-3'); 116,2 (C-1'); 119,3 (C-5'); 122,1 (C-3a); 125,1 (C-6'); 128,1 (C-2'',6''); 128,9 (C-4'); 135,1 (C-1''); 150,8 (C-2); 153,7 (C-2'); 158,1 (C-4''); 165,4 (C-7a); 192,7 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 334 ( $\text{M}^+$ , 24), 280 (12), 262 (16), 261 (41), 255 (13), 233 (13), 200 (64), 184 (15), 183 (12), 182 (50), 180 (24), 172 (71), 171 (22), 166 (11), 165 (100), 137 (31). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 334,1205; encontrado: 334,1203.

**6-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxifenil)-6,7-di-hidrobenzofuran-4(5H)-ona (88Bc):**  $\eta$  2,4 mg (16%).

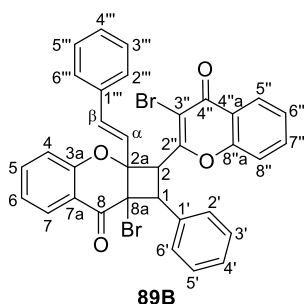


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  2,56 (dd,  $J$  3,9; 16,2 Hz, 1H, H-5); 2,90 (dd,  $J$  12,4; 16,2 Hz, 1H, H-5); 3,23 (d,  $J$  8,5 Hz, 2H, H-7); 3,64-3,71 (m, 1H, H-6); 6,90 (ddd,  $J$  1,1; 7,3; 7,8 Hz, 1H, H-5'); 6,92 (d,  $J$  8,6 Hz, 2H, H-2'',6''); 6,98 (dd,  $J$  1,1; 8,2 Hz, 1H, H-3'); 7,08 (s, 1H, H-3); 7,18 (ddd,  $J$  1,7; 7,3; 8,2 Hz, 1H, H-4'); 7,34 (d,  $J$  8,6 Hz, 2H, H-3'',5''); 7,67 (dd,  $J$  1,7; 7,8 Hz, 1H, H-6'); 10,37 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz; DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  30,1 (C-7); sobreposto com o sinal de solvente (C-6); 44,2 (C-5); 104,4 (C-3); 116,1 (C-3'); 116,2 (C-1'); 119,3 (C-5'); 122,1 (C-3a); 125,2 (C-6'); 128,5 (C-3'',5''); 129,0 (C-4'); 129,1 (C-2'',6''); 131,4 (C-4''); 142,1 (C-1''); 150,9 (C-2); 153,8 (C-2'); 165,1 (C-7a); 192,3 (C-4) ppm. **EM-EI  $m/z$  (%):** 340 ( $\text{M}^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 7), 338 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 22), 200 (77), 172 (100), 171 (18), 121 (58). **EMAR-EI  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ : 338,0710; encontrado: 338,0708. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ : 340,0680; encontrado: 340,0685.

## 6.8. SÍNTESE DOS DÍMEROS 89B E 90B

Uma solução da (*E*)-3-bromo-2-estirilcromona (**8Ba**) em acetona (5 mL) à temperatura ambiente foi irradiada com uma lâmpada de halogéneo de 500 W durante 16 h. Após este período, evaporou-se o solvente à secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente.

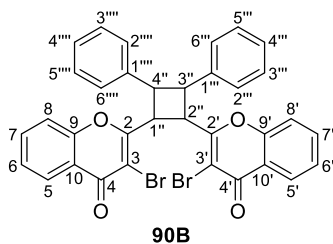
**Mistura de diastereómeros  $d_M$  e  $d_m$  (64:36) de (*E*)-8a-bromo-2-(3-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-il)-2a-estiril-1-fenil-1,2,2a,8a-tetra-hidro-8H-ciclobuta[b]cromen-8-ona (89B):**  $\eta$  17,5 mg (18%).



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $d_M$ -**89B**:  $\delta$  4,72 (d,  $J$  12,4 Hz, 1H, H-1); 5,20 (d,  $J$  12,4 Hz, 1H, H-2); 6,75 (d,  $J$  15,8 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,16 (d,  $J$  15,8 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,52 (dd,  $J$  0,6; 8,5 Hz, 1H, H-8''); 7,66-7,73 (m, 2H, H-5,7''); 7,86 (dd,  $J$  1,6; 7,9 Hz, H-7); 8,15 (dd,  $J$  1,4; 8,0 Hz, 1H, H-5'') ppm;  $d_m$ -**89B**:  $\delta$  5,16 (d,  $J$  11,1 Hz, 1H, H-1); 5,27 (d,  $J$  11,1 Hz, 1H, H-2); 6,76 e 6,80 (ABq,  $J_{AB}$  15,9 Hz, 2H, H- $\alpha,\beta$ ); 7,05 (dd,  $J$  0,6; 8,4 Hz, 1H, H-4); 7,59 (ddd,  $J$  1,8; 7,2; 8,4 Hz, 1H, H-5); 7,63-7,66 (m, 1H, H-7''); 8,06 (dd,  $J$  1,7; 7,9 Hz, 1H, H-7); 8,26

(dd,  $J$  1,5; 8,0 Hz, 1H, H-5'') ppm;  $d_m$  e  $d_m$ : 7,16-7,47 (m, 26H, H-4- $d_m$ , 6,2',3',4',5',6',6'',8''- $d_m$ , 2'',3'',4'',5'',6'') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (125,77 MHz;  $CDCl_3$ ):  $d_m$ -89B:**  $\delta$  48,2 (C-2); 49,2 (C-1); 64,5 (C-8a); 85,3 (C-2a); 111,3 (C-3''); 117,4 (C-8''); 119,6 (C-4); 119,9 (C-7a); 121,9 (C-4'a); 123,5 (C- $\alpha$ ); 123,7 (C-6); 126,1 (C-6''); 126,6 (C-5''); 126,8 (C-2'',6''); 127,31 (C-2',6'); 128,15 e 128,4 (C-4',4''); 128,17 (C-7); 128,66 (C-3'',5''); 128,9 (C-3',5'); 133,0 (C- $\beta$ ); 133,4 (C-1'); 134,22 (C-7''); 135,7 (C-1''); 137,5 (C-5); 155,2 (C-8'a); 156,8 (C-3a); 158,68 (C-2''); 172,0 (C-4''); 184,6 (C-8) ppm;  **$d_m$ -89B:**  $\delta$  47,3 (C-1); 51,7 (C-2); 69,6 (C-8a); 88,9 (C-2a); 112,4 (C-3''); 117,8 (C-8''); 118,20 (C-7a); 118,23 (C-4); 122,1 (C-4'a); 123,0 (C-6); 126,0 (C-6''); 126,4 (C- $\alpha$ ); 126,5 (C-5''); 127,1 (C-2'',6''); 127,27 e 127,4 (C-4',4''); 127,6 (C-2',6'); 128,6 e 128,69 (C-3',5',3'',5''); 128,8 (C-7); 133,6 (C- $\beta$ ); 134,17 (C-7''); 135,5 (C-1''); 136,1 (C-1'); 137,4 (C-5); 155,5 (C-8'a); 158,74 (C-2''); 159,8 (C-3a); 172,4 (C-4''); 185,4 (C-8) ppm.

**2,2'-(3,4-Difenilciclobutano-1,2-di-il)bis(3-bromo-4H-cromen-4-ona) (90B):**  $\eta$  15,9 mg (16%); **p.f.** 280-282 °C.



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4,95 (dd,  $J$  7,4; 10,2 Hz, 2H, H-3'',4''); 5,29 (dd,  $J$  7,4; 10,2 Hz, 2H, H-1'',2''); 7,07 (t,  $J$  7,3 Hz, 2H, H-4'',4''); 7,19 (t,  $J$  7,6 Hz, 4H, H-3'',5'',3'',5''); 7,31-7,40 (m, 8H, H-6,6',8,8',2'',6'',2'',6''); 7,64 (ddd,  $J$  1,6; 7,3; 8,6 Hz, 2H, H-7,7'); 8,13 (dd,  $J$  1,6; 8,0 Hz, 2H, H-5,5') ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  43,3 (C-3'',4''); 45,9 (C-1'',2''); 111,3 (C-3,3'); 117,3 (C-8,8'); 121,6 (C-10,10'); 125,8 (C-6,6'); 126,4 (C-5,5'); 126,9 (C-2'',6'',2'',6''); 127,4 (C-4'',4''); 128,7 (C-3'',5'',3'',5''); 134,0 (C-7,7'); 137,3 (C-1'',1''); 154,9 (C-9,9'); 163,3 (C-2,2'); 172,0 (C-4,4') ppm. **EM-ESI  $m/z$  (%):** 655 ( $[M+H]^+$ ,  $^{79}Br$ , 83); 657 ( $[M+H]^+$ ,  $^{81}Br$ , 47); 677 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{79}Br$ , 100); 679 ( $[M+Na]^+$ ,  $^{81}Br$ , 57); 693 ( $[M+K]^+$ ,  $^{79}Br$ , 32); 695 ( $[M+K]^+$ ,  $^{81}Br$ , 21). **EMAR-ESI  $m/z$ :** calculado para  $[C_{34}H_{22}^{79}Br_2O_4+H]^+$ : 652,9963; encontrado: 652,9955.



## **Capítulo 7**

---

### **BIBLIOGRAFIA**



- (1) Tomé, S. M.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M. *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 317.
- (2) Gammill, R. B. *Synthesis* **1979**, 901.
- (3) Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4707.
- (4) Ferreira, J. P. A.; Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9701.
- (5) Mohan, R. B.; Reddy, N. C. G. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2603.
- (6) Joo, Y. H.; Kim, J. K.; Kang, S.-H. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1653.
- (7) Silva, A. M. S.; Vieira, J. S.; Brito, C. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Lévai, A.; Elguero, J. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 293.
- (8) Miyake, H.; Nishino, S.; Nishimura, A.; Sasaki, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 522.
- (9) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2642.
- (10) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2007**, 3113.
- (11) Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Patonay, T.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2012**, 559.
- (12) Csaky, A. G.; de la Herran, G.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4080.
- (13) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2012**, 44, 3109.
- (14) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299.
- (15) Berthon, G.; Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Córdova, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, p 1.
- (16) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
- (17) Vuagnoux-d'Augustin, M.; Alexakis, A. *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 9647.
- (18) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 988.
- (19) Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9657.
- (20) Nair, D. P.; Podgórski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. *Chem. Mater.* **2014**, 26, 724.
- (21) Brahmachari, G.; Gorai, D. In *Natural Products: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology*; Brahmachari, G., Ed.; Alpha Science International: Oxford, UK, **2009**, p 782.
- (22) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487.
- (23) Talhi, O.; Brodziak-Jarosz, L.; Panning, J.; Orlikova, B.; Zwergel, C.; Tzanova, T.; Philippot, S.; Pinto, D. C. G. A.; Paz, F. A. A.; Gerhäuser, C.; Dick, T. P.; Jacob, C.; Diederich, M.; Bagrel, D.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 965.
- (24) Hassaine, R.; Talhi, O.; Taibi, N.; Almeida Paz, F. A.; Bensaid, O.; Bachari, K.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2016**, 27, 465.
- (25) Silva, E. M. P.; Grenda, K.; Cardoso, I. N.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2013**, 24, 2375.
- (26) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2011**, 2740.
- (27) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164.
- (28) Albuquerque, H. M. T.; Santos, C. M. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4732.
- (29) Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Elguero, J.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4468.
- (30) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Brito, C. M.; Sandulache, A.; Carrillo, J. R.; Prieto, P.; Díaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2973.
- (31) Craven, B.; Jeffrey, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3858.
- (32) Niwa, H.; Ojika, M.; Wakamatsu, K.; Yamada, K.; Hirano, I.; Matsushita, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4117.
- (33) Duran-Pena, M. J.; Ares, J. M. B.; Collado, I. G.; Hernandez-Galan, R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 940.
- (34) Chen, D. Y. K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4631.
- (35) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041.

- (36) Reddy, C. N.; Nayak, V. L.; Mani, G. S.; Kapure, J. S.; Adiyala, P. R.; Maurya, R. A.; Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 4580.
- (37) Sampson, P. B.; Liu, Y.; Patel, N. K.; Feher, M.; Forrest, B.; Li, S.-W.; Edwards, L.; Laufer, R.; Lang, Y.; Ban, F.; Awrey, D. E.; Mao, G.; Plotnikova, O.; Leung, G.; Hodgson, R.; Mason, J.; Wei, X.; Kiarash, R.; Green, E.; Qiu, W.; Chirgadze, N. Y.; Mak, T. W.; Pan, G.; Pauls, H. W. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 130.
- (38) Milanole, G.; Andriessen, F.; Lemonnier, G.; Sebban, M.; Coadou, G.; Couve-Bonnaire, S.; Bonfanti, J.-F.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2968.
- (39) Xiong, H.; Foulk, M.; Aschenbrenner, L.; Fan, J.; Tiong-Yip, C.-L.; Johnson, K. D.; Moustakas, D.; Fleming, P. R.; Brown, D. G.; Zhang, M.; Ferguson, D.; Wu, D.; Yu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6789.
- (40) Cheng, J.; Giguere, P. M.; Lv, W.; Roth, B. L.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3420.
- (41) Mattson, R. J.; Catt, J. D.; Denhart, D. J.; Deskus, J. A.; Ditta, J. L.; Higgins, M. A.; Marcin, L. R.; Sloan, C. P.; Beno, B. R.; Gao, Q.; Cunningham, M. A.; Mattson, G. K.; Molski, T. F.; Taber, M. T.; Lodge, N. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6023.
- (42) Sernissi, L.; Petrovic, M.; Scarpi, D.; Guarna, A.; Trabocchi, A.; Bianchini, F.; Occhiato, E. G. *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 11187.
- (43) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 433.
- (44) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977.
- (45) Lévesque, É.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1490.
- (46) Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1244.
- (47) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 327.
- (48) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13138.
- (49) Silva, A. R.; Albuquerque, H.; Fontes, A.; Borges, S.; Martins, A.; Carvalho, A. P.; Pires, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, 50, 11495.
- (50) Ruppel, J. V.; Gauthier, T. J.; Snyder, N. L.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2273.
- (51) Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18034.
- (52) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6037.
- (53) Xin, X.; Zhang, Q.; Liang, Y.; Zhang, R.; Dong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2427.
- (54) Ganesh, N. V.; Jayaraman, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5500.
- (55) Tang, S.; Xie, X.; Huo, X.; Liang, Q.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 205.
- (56) Casey, M.; Keaveney, C. M.; Walker, A. J. *ARKIVOC* **2002**, 91.
- (57) Kamimura, A. In *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*; Nishiwaki, N., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, **2014**, p 1.
- (58) Niu, H.-Y.; Du, C.; Xie, M.-S.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3328.
- (59) Hewitt, R. J.; Harvey, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 955.
- (60) Hewitt, R. J. *Investigations of ring-opening reactions of cyclopropanated carbohydrates: towards the synthesis of the natural product (-)-TAN-2483B*; PhD Thesis: Victoria University of Wellington, **2010**.
- (61) Kelkar, A. S.; Letcher, R. M.; Cheung, K.-K.; Chiu, K.-F.; Brown, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3732.
- (62) Loğoğlu, E.; Yilmaz, M.; Katircioğlu, H.; Yakut, M.; Mercan, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 490.

- (63) Yanagita, H.; Urano, E.; Matsumoto, K.; Ichikawa, R.; Takaesu, Y.; Ogata, M.; Murakami, T.; Wu, H.; Chiba, J.; Komano, J.; Hoshino, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 816.
- (64) Katritzky, A. R.; Tala, S. R.; Lu, H.; Vakulenko, A. V.; Chen, Q.-Y.; Sivapackiam, J.; Pandya, K.; Jiang, S.; Debnath, A. K. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7631.
- (65) Wen, F.; Jin, H.; Tao, K.; Hou, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 244.
- (66) Luo, Y.; Wang, K.; Zhang, M.-h.; Zhang, D.-y.; Wu, Y.-c.; Wu, X.-m.; Hua, W.-y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2421.
- (67) Diana, P.; Carbone, A.; Barraja, P.; Kelter, G.; Fiebig, H.-H.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4524.
- (68) Dong, Y.; Shi, Q.; Liu, Y.-N.; Wang, X.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3586.
- (69) Wang, X.-D.; Wei, W.; Wang, P.-F.; Yi, L.-C.; Shi, W.-K.; Xie, Y.-X.; Wu, L.-Z.; Tang, N.; Zhu, L.-S.; Peng, J.; Liu, C.; Li, X.-H.; Tang, S.; Xiao, Z.-P.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4860.
- (70) Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.
- (71) Gandini, A.; Belgacem, M. N. *Prog. Polym. Sci.* **1997**, *22*, 1203.
- (72) Montiel-Herrera, M.; Gandini, A.; Goycoolea, F. M.; Jacobsen, N. E.; Lizardi-Mendoza, J.; Recillas-Mota, M.; Argüelles-Monal, W. M. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *128*, 220.
- (73) Araya-Hermosilla, R.; Broekhuis, A. A.; Picchioni, F. *Eur. Polym. J.* **2014**, *50*, 127.
- (74) Gandini, A.; Belgacem, M. N. In *Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources*; Gandini, A., Belgacem, M. N., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **2008**, p 115.
- (75) Gandini, A.; Hariri, S.; Le Nest, J.-F. *Polymer* **2003**, *44*, 7565.
- (76) Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728.
- (77) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
- (78) Tanaka, S.; Ashida, K.; Tatsuta, G.; Mori, A. *Synlett* **2015**, *26*, 1496.
- (79) Chang, F.; Dutta, S.; Becnel, J. J.; Estep, A. S.; Mascal, M. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 476.
- (80) Sutton, A. D.; Waldie, F. D.; Wu, R.; Schlaf, M.; 'Pete' Silks, L. A.; Gordon, J. C. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 428.
- (81) Lange, J.-P.; van der Heide, E.; van Buijtenen, J.; Price, R. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 150.
- (82) Tachibana, Y.; Masuda, T.; Funabashi, M.; Kunioka, M. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 2760.
- (83) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: USA, **2014**; Vol. 111, p 95.
- (84) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389.
- (85) Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392.
- (86) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277.
- (87) Stauffer, F.; Neier, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3535.
- (88) Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6119.
- (89) Cao, H.; Jiang, H.; Yao, W.; Liu, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1931.
- (90) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K.; Naidu, J. J. *Synthesis* **2004**, 2376.
- (91) Cao, H.; Zhan, H.; Cen, J.; Lin, J.; Lin, Y.; Zhu, Q.; Fu, M.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1080.
- (92) Liu, W.-B.; Chen, C.; Zhang, Q. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 951.
- (93) Zhou, C.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325.
- (94) Duan, X.-h.; Liu, X.-y.; Guo, L.-n.; Liao, M.-c.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-m. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6980.
- (95) Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 966.

- (96) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 217.
- (97) Rocha, D. H. A. *Estudos de síntese e transformação de cromonas e 4-quinolonas*; Tese de Doutoramento: Universidade de Aveiro, **2015**.
- (98) Gammill, R. B. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3988.
- (99) Savych, I.; Glasel, T.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Y.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 729.
- (100) Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8217.
- (101) Nishizawa, M.; Inoue, A.; Hayashi, Y.; Sastrapradja, S.; Kosela, S.; Iwashita, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3660.
- (102) Bentley, R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 118.
- (103) Butenschön, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5287.
- (104) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chem. - Eur. J.* **2006**, 12, 3438.
- (105) Rendina, V. L.; Kaplan, H. Z.; Kingsbury, J. S. *Synthesis* **2012**, 44, 686.
- (106) Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6614.
- (107) Wender, P. A.; Rieck, H.; Fuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10976.
- (108) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- (109) Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1833.
- (110) Cain, M. F.; Forrest, W. P.; Peryshkov, D. V.; Schrock, R. R.; Müller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15338.
- (111) Dasgupta, S.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3504.
- (112) Song, K. H.; Kang, S. O.; Ko, J. *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 5129.
- (113) Maity, S.; Matcha, K.; Ghosh, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4192.
- (114) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.
- (115) Sakamoto, M.; Yagishita, F.; Kanehiro, M.; Kasashima, Y.; Mino, T.; Fujita, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4435.
- (116) Davies, S. G.; Mobbs, B. E.; Goodwin, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2597.